

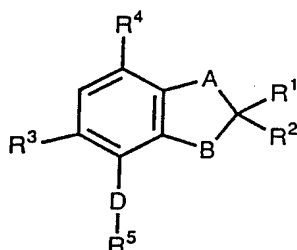


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 <b>C07D 307/80, 307/94, 405/06, 405/10, 405/12</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO96/36624</b></p> <p>(43) 国際公開日 <b>1996年11月21日 (21.11.96)</b></p>						
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01327</p> <p>(22) 国際出願日 1996年5月20日 (20.05.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平7/121537</td> <td style="width: 30%;">1995年5月19日 (19.05.95)</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">JP</td> </tr> <tr> <td>特願平7/258651</td> <td>1995年10月5日 (05.10.95)</td> <td style="text-align: right;">JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>川北 隆(KAWAKITA, Takashi)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1245-4 Shizuoka, (JP)</p> <p>大島悦男(OHSHIMA, Etsuo)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16 Shizuoka, (JP)</p> <p>柳川幸治(YANAGAWA, Koji)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里425-3 Shizuoka, (JP)</p> <p>飯田恭一郎(IIDA, Kyoichiro)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩705-1 Shizuoka, (JP)</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>古池理恵(KOIKE, Rie)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1064-11 Shizuoka, (JP)</p> <p>市村通朗(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP)</p> <p>真部治彦(MANABE, Haruhiko)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩343-22 Shizuoka, (JP)</p> <p>大森健守(OHMORI, Kenji)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市芙蓉台2-14-3 Shizuoka, (JP)</p> <p>鈴木文夫(SUZUKI, Fumio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市富士見台18-4 Shizuoka, (JP)</p> <p>中里宜資(NAKASATO, Yoshisuke)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </div> </div>			特願平7/121537	1995年5月19日 (19.05.95)	JP	特願平7/258651	1995年10月5日 (05.10.95)	JP
特願平7/121537	1995年5月19日 (19.05.95)	JP						
特願平7/258651	1995年10月5日 (05.10.95)	JP						
<p>(54) Title : OXYGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 含酸素複素環化合物</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Oxygen-containing heterocyclic compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, cyano or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-CO-F (wherein E represents a bond, O or NH; F represents OR<sup>6</sup> or NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; and n is an integer of from 0 to 4), or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the adjacent carbon atom may form a saturated carbocyclic ring, or R<sup>2</sup> together with R<sup>11</sup> or R<sup>13</sup>, as will be described hereinbelow, may form a single bond; R<sup>3</sup> represents hydrogen, phenyl or halogeno; R<sup>4</sup> represents hydroxy, lower alkoxy, etc.; A represents -C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)- or O; B represents O, NR<sup>11</sup>, -C(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)- or -C(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)-C(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>)-; D represents (1) -C(R<sup>18</sup>)(R<sup>19</sup>)-X- [where X represents -C(R<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>)-, S or NR<sup>23</sup>], (2) -C(R<sup>19a</sup>)-Y- [wherein Y represents -C(R<sup>24</sup>)-Z-, {wherein Z represents CONH, CONHCH<sub>2</sub> or a bond}, or N] or (3) a bond; and R<sup>5</sup> represents aryl, heteroaryl, cycloalkyl, pyridine-N-oxide, cyano or lower alkoxycarbonyl.</p>								

## (57) 要約

## (1) 式 (I)



(I)

{式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、水素、低級アルキル、シアノまたは  $-(CH_2)_n-E-CO-F$  (式中、Eは、結合、OまたはNHを表わし、Fは、 $OR^6$  または  $NR^7$   $R^8$  を表わし、nは、0~4の整数を表わす) などを表わすか、 $R^1$  と  $R^2$  が、隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を表わすか、 $R^2$  と後述の  $R^{11}$  あるいは  $R^{13}$  が一緒にあって単結合を表わす。  
 $R^3$  は、水素、フェニルまたはハロゲンを表わし、 $R^4$  は、ヒドロキシまたは低級アルコキシなどを表わし、Aは  $-C(R^9)(R^{10})-$  または Oを表わす。Bは、O、 $NR^{11}$ 、 $-C(R^{12})(R^{13})-$ 、または  $-C(R^{14})(R^{15})-C(R^{16})(R^{17})-$  を表わす。Dは、①  $-C(R^{18})(R^{19})-X-$  (式中、Xは、 $-C(R^{21})(R^{22})-$ 、Sまたは  $NR^{23}$  を表わす)、または ②  $-C(R^{19a})=Y-$  [式中、Yは  $-C(R^{24})-Z-$  (式中、Zは  $CONH$ 、 $CONHCH_2$ 、または結合を表わす) または Nを表わす]、または ③ 結合を表わす。 $R^5$  はアリール、芳香族複素環基、シクロアルキル、ピリジン-N-オキシド、シアノまたは低級アルコキシカルボニルを表わす} で表される含酸素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア  
 AM アルメニア  
 AU オーストラリア  
 AZ アゼルバイジャン  
 BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
 BB パラバドス  
 BE ベルギー  
 BF ブルキナ・ファソ  
 BG ブルガリア  
 BJ ベナン  
 BR ブラジル  
 BY ベラルーシ  
 CA カナダ  
 CF アフリカ共和国  
 CG コンゴ  
 CH スイス  
 CI コート・ジボアール  
 CM カメルーン  
 CN 中国  
 CU キューバ  
 CZ チェコ共和国

DE ドイツ  
 DK デンマーク  
 EE エストニア  
 ES スペイン  
 FI フィンランド  
 FR フランス  
 GB ガブリリア  
 GG グリニャ  
 GN ギニア  
 GR ギリシャ  
 HU ハンガリー  
 IE アイルランド  
 IL イスラエル  
 IT イタリア  
 JP 日本  
 KE ケニア  
 KG キルギスタン  
 KP 朝鮮民主主義人民共和国  
 KR 大韓民国  
 KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン  
 LC セントルシア  
 LR セントラリア  
 LS リベリア  
 LT レソト  
 LU リトアニア  
 LV リトアニア  
 MC モナコ  
 MD モルドヴァ共和国  
 MG マダガスカル  
 MK マケドニア共和国  
 ML マリ  
 MN モンゴル  
 MR モリタニア  
 MW モザンビーク  
 MX メキシコ  
 NE ニジェール  
 NL オランダ  
 NO ノルウェー  
 NZ ニュージーランド

PL ポーランド  
 PT ポルトガル  
 RU ロシア連邦  
 SE スウェーデン  
 SG シンガポール  
 SI スロベニア  
 SK スロバキア  
 SN セネガル  
 SZ ス威士ランド  
 TD チャド  
 TG トーゴ  
 TJ タジキスタン  
 TM トルクメニスタン  
 TR トルコ  
 TT トリニダード・トバゴ  
 UA ウクライナ  
 UG ウガンダ  
 US アメリカ合衆国  
 UZ ウズベキスタン  
 VN ヴイエトナム

明 細 書  
含酸素複素環化合物

技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ（PDE）IV阻害作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎などの炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、鬱病、健忘症、痴呆症などの中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳血管障害などに起因する虚血再還流にともなう臓器障害、インシュリン抵抗性による糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用な含酸素複素環化合物に関する。

背景技術

従来、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内の二次メッセンジャーであるアデノシン 3' , 5' -サイクリックモノホスフェート（cAMP）ないしグアノシン 3' , 5' -サイクリックモノホスフェート（cGMP）の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMPおよびcGMPの細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDEによって行われる。従って、PDEを阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度の上昇をきたすことになる。PDEには現在までに7種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的なPDE阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的効果を発揮するものと期待される（TiPS, 1990, 11, 150, TiPS, 1991, 12, 19）。

炎症性白血球細胞の細胞内cAMPを上昇させると、それらの活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壊死因子（TNF）をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子（ICAM）などの細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く [J. Mol. Cell. Cardiol., 1989, 12 (Suppl. II), S61] 。

気道平滑筋細胞内のcAMP濃度を上昇させると、その収縮を抑制できることが知

られている (T. J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs, eds S. R. O'Donnell and C. G. A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag)。気道平滑筋の収縮は、気管支喘息の主たる病態である。心筋虚血などの虚血再還流臓器障害では、病変部に好中球などの炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。これら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主としてIV型のPDE (PDE IV) がcAMPの分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE IV選択的な阻害剤は、炎症性疾患や気道閉塞性疾患、虚血性疾患に対し治療および／ないし予防効果を有することが期待できる。

また、PDE IV阻害剤が、cAMP上昇を伴うことにより、TNF $\alpha$ 、インターロイキン (IL) - 8 $\alpha$ などの炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、さらにこれらサイトカインにより伝播される炎症反応の進展遷延化を防止しうることが期待される。例えば、TNF $\alpha$ は、筋肉および脂肪細胞のインシュリン受容体の磷酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている (J. Clin. Invest., 1994, 94, 1543-1549)。同様に、TNF $\alpha$ が、リウマチ、多発性硬化症、クローン病などの自己免疫疾患の発症進展に関与しており、それらの疾患にPDE IV阻害剤が有効である可能性が示唆されている (Nature Medicine, 1995, 1, 211-214 および同244-248)。

cAMPを増加させる薬物が創傷の治癒を促進することが報告されている [日本薬理学会第68回年会 (名古屋) 演題P3-116、1995年]。

W096-00218、W096-00215、W095-35285、W095-35284、W095-35283、W095-35281、W095-28926、W095-27692、W095-24381、W095-22520、W095-20578、W095-17399、W095-17392、W095-14681、W095-14680、W095-14667、W095-09837、W095-09836、W095-09627、W095-09624、W095-09623、W095-08534、W095-04046、W095-04045、W095-03794、W095-01338、W095-00516、W095-00139、US5461056、EP0685479、EP0685475、EP0685474、EP0671389、W093-25517、W094-25437、EP623607、W094-20446、W094-20455、W094-14800、W094-14742、W094-12461、W094-10118、

W094-02465、W093-19751、W093-19750、W093-19749、W093-19748、W093-19747、W093-18024、W093-15048、W093-07141、特開平5-117239、W092-19594およびEP497564には、カテコール構造を有するPDE IV選択的阻害剤が開示されている。

また、ベンゾフラン構造を有し、かつPDE IV阻害活性を有する化合物が報告されている (Bioorganic Med. Chem. Lett., 1994, 14, 1855-1860、EP-685479、W096-03399)。

従来より、ベンゾフラン誘導体は、産業上有用であり、生産原料中間体、発光素子、農薬、駆虫薬、医薬などとしての特許が開示されている。

J. Med. Chem., 1988, 31, 84-91; 特開昭61-50977、特開昭61-126061、特開昭61-143371 および特開昭62-230760には、カルボキシ基ないしテトラゾリル基を有するベンゾフラン誘導体、ベンゾピラン誘導体およびベンゾジオキソール誘導体が開示され、これらが、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、5 $\alpha$ リダクターゼ阻害作用、アルドースリダクターゼ阻害作用などを有することが記載されている。

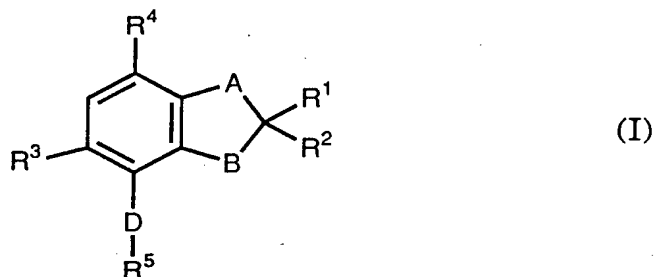
W092-01681およびW092-12144には、アシルCoAアセチルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害作用を有するベンゾフラン誘導体およびベンゾピラン誘導体が開示されている。

W093-01169には、タキキニン拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。

EP307172およびUS4910193には、セロトニン (5HT)  $\beta$ 受容体拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。

#### 発明の開示

本発明は、一般式 (I)



{式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは  $-(CH_2)_n-E^1-CO-G^1$  [式中、 $E^1$  は、結合、O または NH を表わし、 $G^1$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、 $OR^6$  (式中、 $R^6$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす) または、 $NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、同一または異なって、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたはヘテロアリールアルキルを表わすか、 $R^7$  と  $R^8$  が一緒になって、N を含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす) を表わし、 $n$  は、0～4 の整数を表わす] を表わすか、 $R^1$  と  $R^2$  が、隣接する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を表わすか、 $R^2$  と後述の  $R^{11}$  あるいは  $R^{13}$  が一緒になって単結合を表わす。 $R^3$  は、水素、フェニルまたはハロゲンを表わし、 $R^4$  は、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わし、 $A$  は  $-C(R^9)(R^{10})-$  (式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキルまたはポリシクロアルキルを表わす)

またはOを表わす。Bは、O、NR<sup>11</sup> [式中、R<sup>11</sup>は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキルまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-E<sup>2</sup>-CO-G<sup>2</sup> (式中、E<sup>2</sup>、G<sup>2</sup>およびmは前記E<sup>1</sup>、G<sup>1</sup>およびnと同意義を表わす)を表わすか、R<sup>11</sup>とR<sup>2</sup>が、一緒になって単結合を表わす]、-C(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)- [式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E<sup>3</sup>-CO-G<sup>3</sup> (式中、E<sup>3</sup>、G<sup>3</sup>およびpは前記E<sup>1</sup>、G<sup>1</sup>およびnと同意義を表わす)を表わすか、R<sup>13</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって単結合を表わすか、R<sup>13</sup>とR<sup>2</sup>がそれぞれの隣接する2つの炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を表わす]、-C(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)-C(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>)- [式中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、R<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>が一緒になってOを表わし、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、R<sup>17</sup>とR<sup>15</sup>が一緒になって単結合を表わすか、R<sup>17</sup>とR<sup>15</sup>がそれぞれの隣接する2つの炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を表わす]を表わす。Dは、①-C(R<sup>18</sup>)(R<sup>19</sup>)-X- [式中、R<sup>18</sup>は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシを表わし、R<sup>19</sup>は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロ

アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わすか、 $R^{18}$ と $R^{19}$ が一緒になってO、Sまたは $NR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシを表わす)を表わし、Xは、 $-C(R^{21})$

( $R^{22}$ ) - (式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わす) またはSを表わすか、 $R^1$  および $R^2$  が、前述の定義中、ともに置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルケニルを表わす場合以外に $NR^{23}$

(式中、 $R^{23}$ は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす)を表わす]、② $-C(R^{19a})=Y-$  [式中、 $R^{19a}$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わし、Yは $-C(R^{24})-Z-$  (式中、 $R^{24}$ は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキ



シカルボニルまたはシアノを表わすか、 $R^{19a}$  と一緒になって単結合を表わし、 $Z$ は $CONH$ 、 $CONHCH_2$  または結合を表わす) または $N$ を表わす]、または③結合を表わす。 $R^5$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、シクロアルキル、ピリジン-N-オキシド、シアノまたは低級アルコキシカルボニルを表わす} で表される含酸素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩に関する。以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式 (I) の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルの低級アルキル部分は、直鎖または分枝状の炭素数 1~8 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを、シクロアルキルおよびシクロアルカノイルのシクロアルキル部分は、炭素数 3~10 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどを、ポリシクロアルキルは、炭素数 4~12 の、例えばビスシクロ[3.2.1] オクチル、ビスシクロ[4.3.2] ウンデシル、アダマンチル、ノルアダマンチルなどを包含する。低級アルケニルは、直鎖または分枝状の炭素数 2~8 の、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、イソプレニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどを、シクロアルケニルは、炭素数 4~10 の、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニルなどを包含する。アリールは、フェニル、ナフチルなどを、アラルキルは、炭素数 7~15 の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどを包含する。芳香族複素環基およびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イ

ソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニルなどを包含する。Nを含んで形成される複素環基は、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを、および隣接する2つの炭素原子と一緒にになった飽和炭素環は、炭素数3～10の、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンなどを包含する。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～2の、例えばシクロアルキルが包含され、シクロアルキルは、前記と同意義を表わす。

置換アリール、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロゲンなどが包含される。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、ハロゲンは、それぞれ前記と同意義を表わす。

Nを含んで形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなどが包含される。低級アルキル、シクロアルキル、アリールおよびアラルキルは、それぞれ前記と同意義を表わす。

置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えばハロゲンが包含され、ハロゲンは、前記と同意義を表わす。

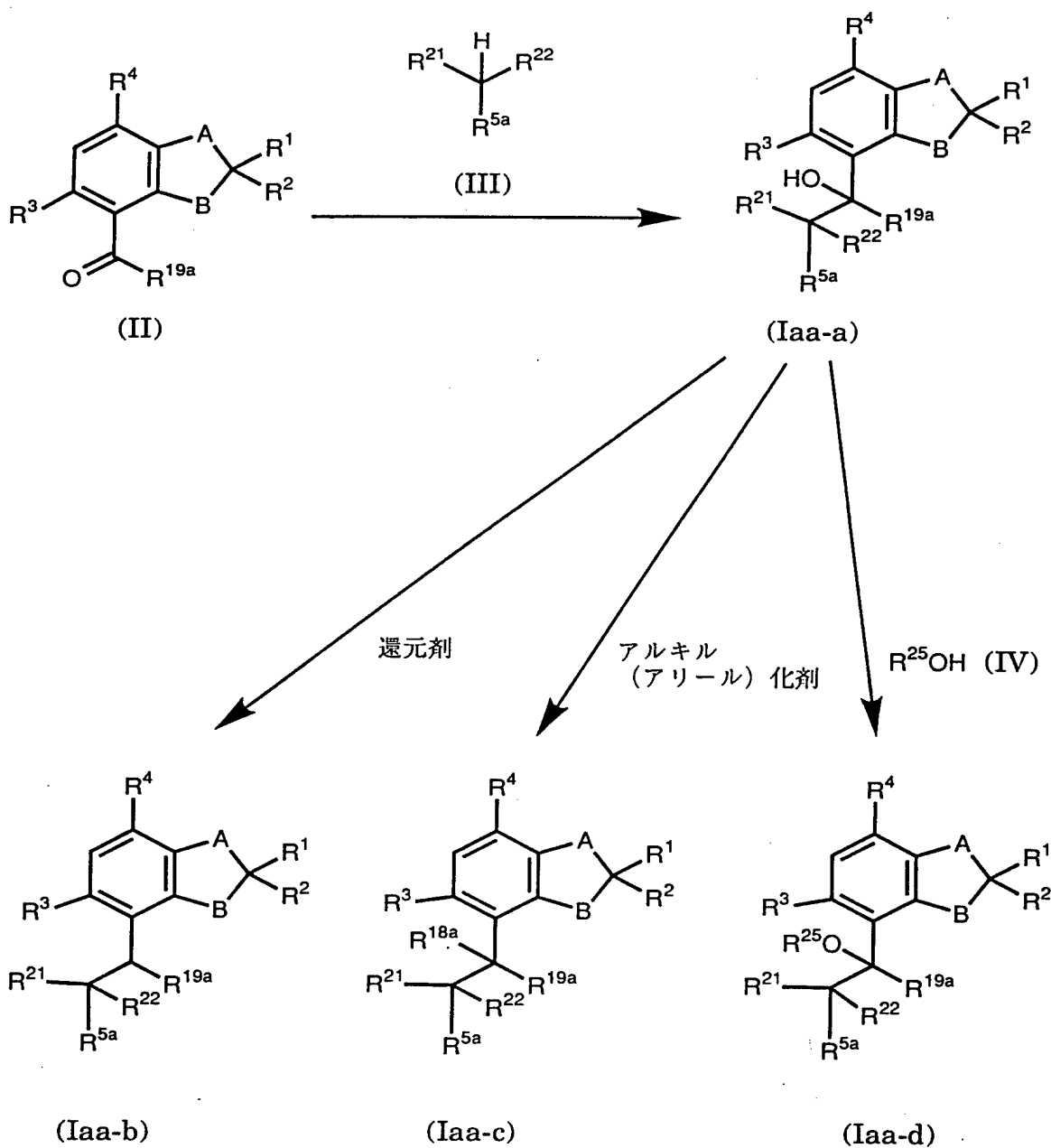
化合物（I）の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩などを包含する。

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

製造法1：化合物（I）の中でDが①-C（R<sup>18</sup>）（R<sup>19</sup>）-X-であり、R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物（I a）は、以下に示す製法1-1～1-13により製造することができる。

製法1-1：化合物（I a）の中でXが-C（R<sup>21</sup>）（R<sup>22</sup>）-かつR<sup>18</sup>とR<sup>19</sup>が一緒になってO、SまたはNR<sup>20</sup>を表わさない化合物（I a a）は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R<sup>5a</sup>は、R<sup>5</sup>の定義の中の置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わし、R<sup>18a</sup>は、R<sup>18</sup>の定義の中の水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシおよび低級アルカノイルオキシ以外の基かつR<sup>19</sup>と一緒にO、SまたはNR<sup>20</sup>を表わさない基を表わし、

R<sup>25</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは低級アルカノイルオキシを表わし、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は、それぞれ前記と同意義を表わす)

R<sup>25</sup>の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルおよび低級アルカノイルオキシは、前記と同意義を表わす。

原料化合物 (II) は、公知の方法 (J. Org. Chem., 1987, 52, 4072, Org. Prep. Proced. Int., 1989, 21, 763, Synthesis, 1978, 886, Arzneim.-Forsch., 1971, 21, 204, W093/18024, W094/12461)、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、原料化合物 (III) は、市販品であるか、ピコリン誘導体の場合、公知の方法 (W094/20455) あるいはそれに準じて得ることができる。

化合物 (I a a) においてR<sup>18</sup>がヒドロキシである化合物 (I a a - a) は、化合物 (III) を、不活性溶媒中、-100℃～室温の間の温度で5分～10時間塩基で処理した後、原料化合物 (II) と-100℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、ジアザビシクロノネン (DBN) などが例示される。

不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが例示される。

化合物 (I a a) において  $R^{18}$  が水素である化合物 (I a a - b) は、化合物 (I a a - a) を、触媒量～大過剰の酸触媒の存在下あるいは非存在下、不活性溶媒中、還元剤で、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間処理することにより得ることができる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄などが例示される。

還元剤としては、トリエチルシラン、トリブチルシラン、ジメチルフェニルシラン、トリクロロシランなどが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

また、化合物 (I a a - b) の中で  $R^{22}$  が水素である化合物 (I a a - b a) は、後述の方法 (製法 2 - 1) で得られる化合物 (I b a) を、不活性溶媒中、還元剤で、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間処理するか、触媒の存在下、不活性溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間水素添加に付すことにより得ることもできる。還元剤としては、水素化ほう素ナトリウムなどが例示され、水素添加の触媒としては、パラジウム/炭素、パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケルなどが例示され、不活性溶媒としては THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノールなどが例示される。

化合物 (I a a) において  $R^{18}$  が  $R^{18}$  の定義の中の水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシおよび低級アルカノイルオキシ以外の基かつ  $R^{19}$  と一緒になって O、S または  $\text{NR}^{20}$  を表わさない化合物 (I a a - c) は、化合物 (I a a - a) とアルキル (アリール) 化剤とを、酸触媒の存在下、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させるこ

とにより得ることができる。

アルキル（アリール）化剤としては、各種アルキルもしくはアリールマグネシウムブロミド、アルキルもしくはアリールマグネシウムクロリド、アルキルもしくはアリールマグネシウムヨージド、トリアルキルアルミニウム、テトラアルキルチタン、ジアルキルチタニウムクロリド、Tebbe試薬、トリアルキルシリルニトリルなどが例示される。

酸触媒としては、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄などが例示される。

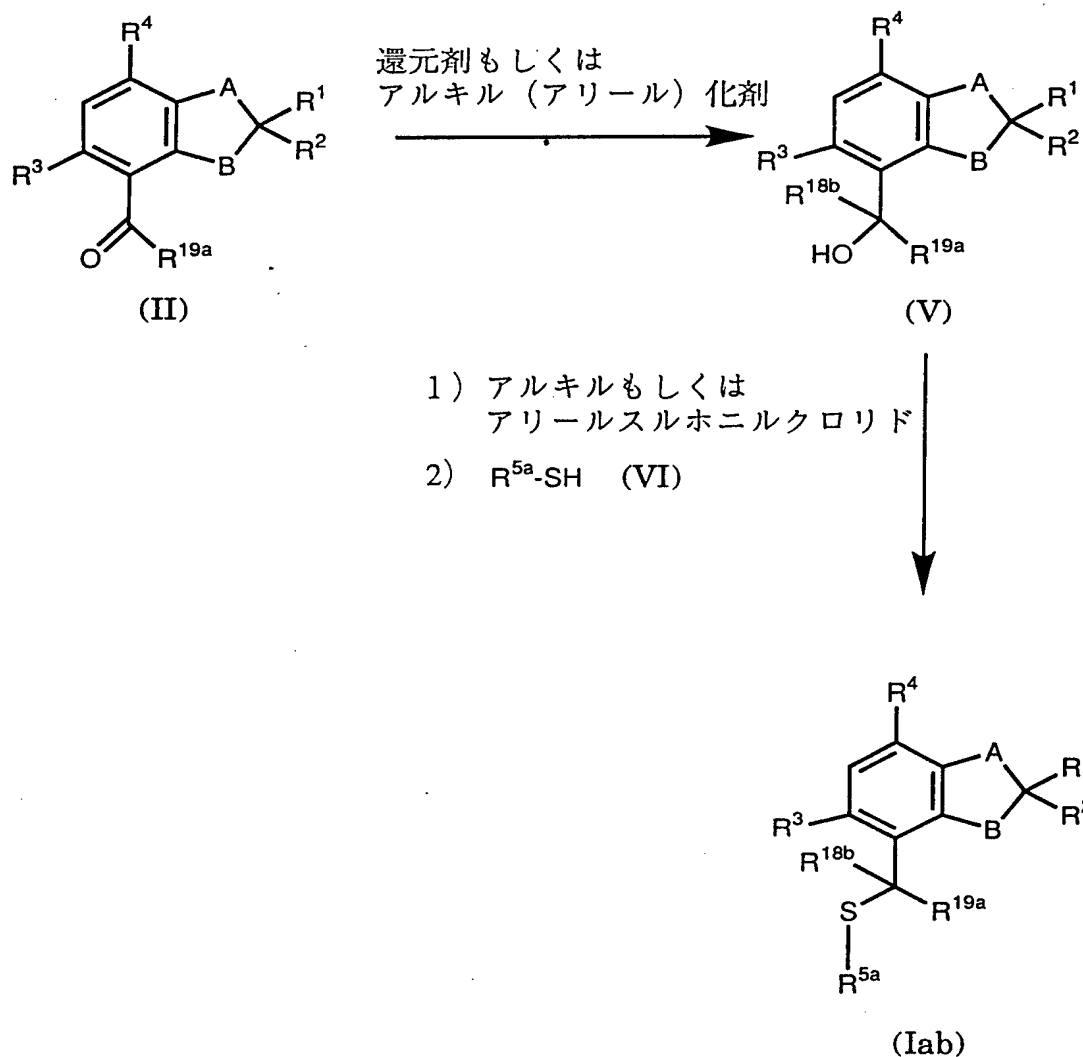
不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

化合物（I a a）において $R^{18}$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシである化合物（I a a-d）は、化合物（I a a-a）と化合物（IV）とを、酸触媒の存在下、不活性溶媒中あるいは溶媒の非存在下、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

製法1-2：化合物（I a）の中でXがS、かつ $R^{18}$ と $R^{19}$ が一緒になってO、Sまたは $\text{NR}^{20}$ を表わさない化合物（I a b）は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^{18b}$  は、 $R^{18}$  の定義の中のヒドロキシおよび置換もしくは非置換の低級アルコキシおよび低級アルカノイルオキシ以外の基かつ  $R^{19}$  と一緒になって O、S または  $NR^{20}$  を表わさない基を表わし、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{19a}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物 (V) において  $R^{18b}$  が水素である化合物 (Va) は、化合物 (II) を、不活性溶媒中、還元剤で、 $-100^{\circ}C \sim$  用いた溶媒の沸点の間の温度で 5 分～30 時間処理することにより得ることができる。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ほう素ナトリウムなど



が例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

化合物(V)において $R^{18b}$ が $R^{18b}$ の定義の中の水素以外の基である化合物(Vb)は、化合物(II)とアルキル(アリール)化剤とを、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。

アルキル(アリール)化剤としては、各種アルキルもしくはアリールマグネシウムブロミド、アルキルもしくはアリールマグネシウムクロリド、アルキルもしくはアリールマグネシウムヨジド、各種アルキルもしくはアリールリチウムなどが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

化合物(Iab)は、化合物(V)を、塩基の存在下、不活性溶媒中、例えばアルキルもしくはアリールスルホニルクロリドと $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ の間の温度で5分～5時間反応させた後、化合物(VI)と $0^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、LDA、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DBNなどが例示される。

アルキルもしくはアリールスルホニルクロリドとしては、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどが

例示される。

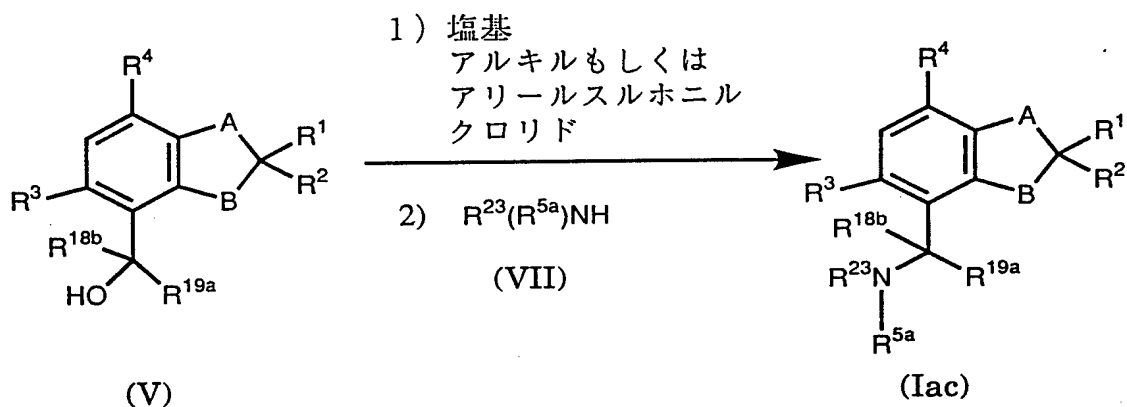
不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

また、化合物 (I a b) は、化合物 (V) と化合物 (VI) とを、酸触媒の存在下、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることもできる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

製法1-3：化合物 (I a) の中でXが $\text{NR}^{23}$ かつ $\text{R}^{18}$ と $\text{R}^{19}$ が一緒になってO、Sまたは $\text{NR}^{20}$ を表わさない化合物 (I a c) は、次の反応工程に従い製造することができる。

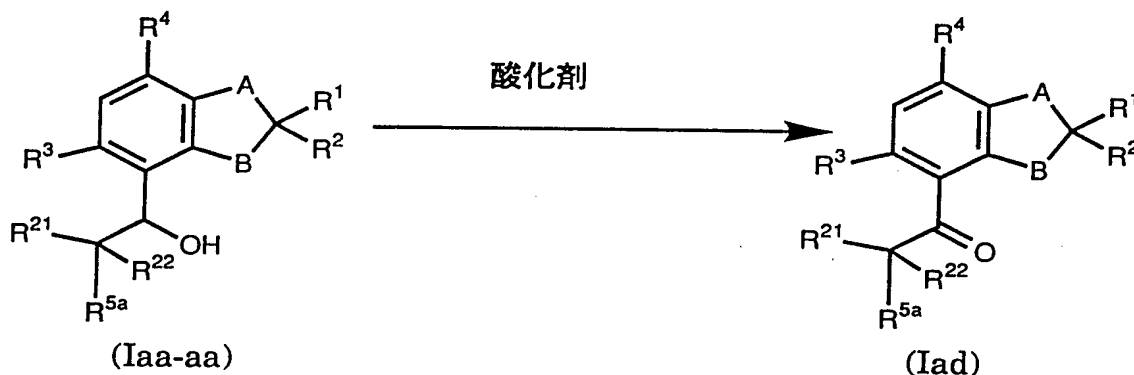


(式中、A、B、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{18b}$ 、 $\text{R}^{19a}$  および $\text{R}^{23}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物 (I a c) は、化合物 (VI) の代わりに化合物 (VII) を用い、製法1-2に記載の化合物 (V) と化合物 (VI) とから化合物 (I a b) を得る方法に

準じて反応させることにより得ることができる。

製法1-4：化合物(Ia)の中でDが $-C(=O)-C(R^{21})(R^{22})-$ である化合物(Iad)は、次の反応工程に従い製造することができる。



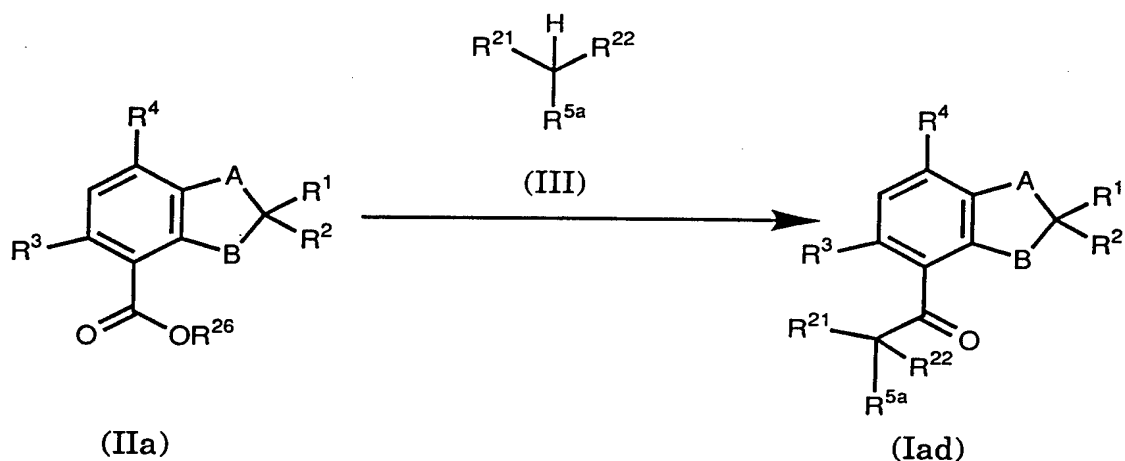
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物(Iad)は、化合物(Iaa-a)の中で $R^{19a}$ が水素である化合物(Iaa-aa)を、水を含む不活性溶媒中、酸化剤で、 $0^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～72時間処理することにより得ることができる。

酸化剤としては、二酸化マンガ、過マンガン酸カリウム、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、アセトン、メチルビニルケトン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

製法1-5：化合物(Iad)は、次の反応工程に従い製造することもできる。

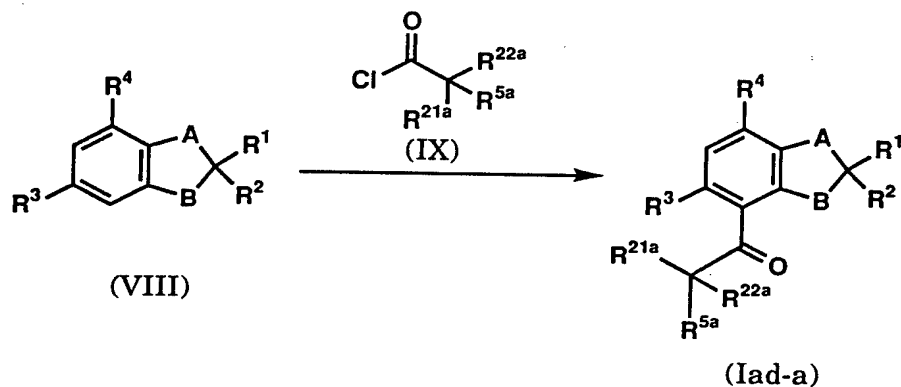


(式中、 $R^{26}$ は、置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、 $A$ 、 $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

$R^{26}$ の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同意義を表わす。

化合物 (I a d) は、原料化合物 (II) の中で $R^{19a}$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである化合物 (II a) を用い、製法 1-1 に記載の化合物 (II) と化合物 (III) とから化合物 (I a a-a) を得る方法に準じて反応させることにより得ることができる。

製法 1-6 : 化合物 (I a d) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 $R^{21a}$  および $R^{22a}$  は、 $R^{21}$ および $R^{22}$ の定義の中の低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびシアノ以外の基を表

わし、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^{5a}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす)

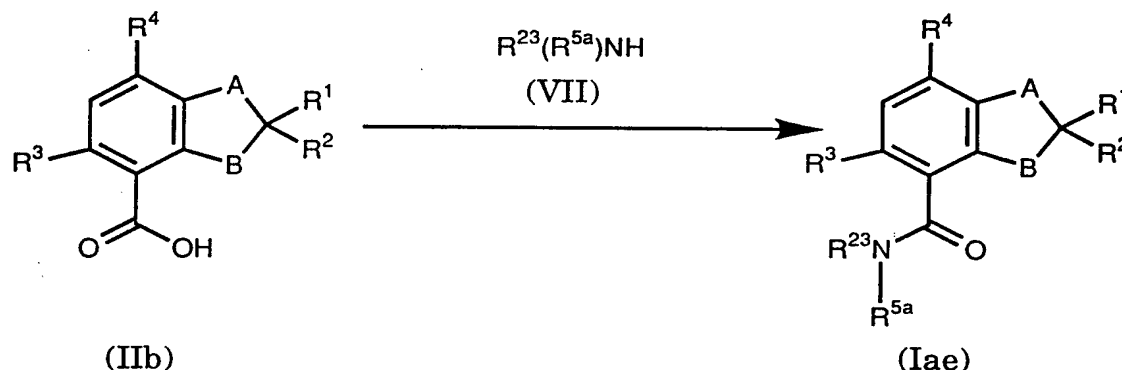
原料化合物 (VIII) は、参考例記載の方法あるいはそれに準じて得ることができる。

化合物 (VIII) と化合物 (IX) を、酸触媒の存在下、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$  ~ 用いた溶媒の沸点の間の温度で 5 分 ~ 30 時間反応させることにより得ることができる。

酸触媒としては、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、ニトロベンゼン、トルエンなどが例示される。

製法 1-7: 化合物 (I a) の中で D が  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{23}-$  である化合物 (I a e) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす)

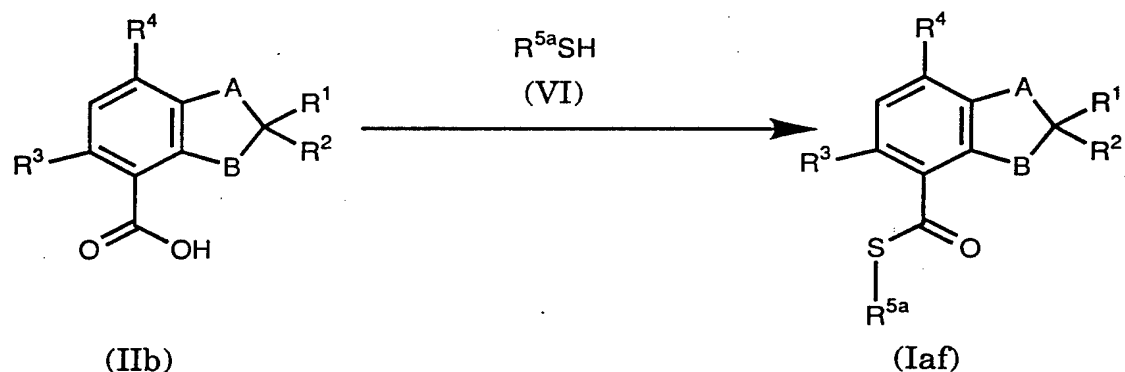
原料化合物 (II) の中で  $R^{19a}$  がヒドロキシである化合物 (IIb) と化合物 (VII) の脱水縮合反応により目的とする化合物 (I a e) が得られるが、この目的には、第四版実験化学講座 (日本化学会編、1992年) 第 22 巻 137 ~ 17

2 頁に掲載されているように、数多くの方法が知られており、応用可能である。例えば、まず、化合物 (IIb) を、必要により触媒量～20 当量の塩基存在下、不活性溶媒中、1 当量～大過剰の塩化チオニル、五塩化リン、オキザリルクロリドなどで、0℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1～48 時間処理することにより、対応する酸クロリドを得る。次いで、得られた酸クロリドと0.5～50 当量の化合物 (VII) とを、必要により0.5 当量～大過剰の塩基の存在下、不活性溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1～48 時間反応させることにより、目的化合物 (Iae) を得ることができる。

塩基としては、製法 1-1 に記載の化合物 (Iaa-a) の製造法で用いたものと同様のものが例示される。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、THF、ジオキサン、DMF、DMSOなどが例示される。

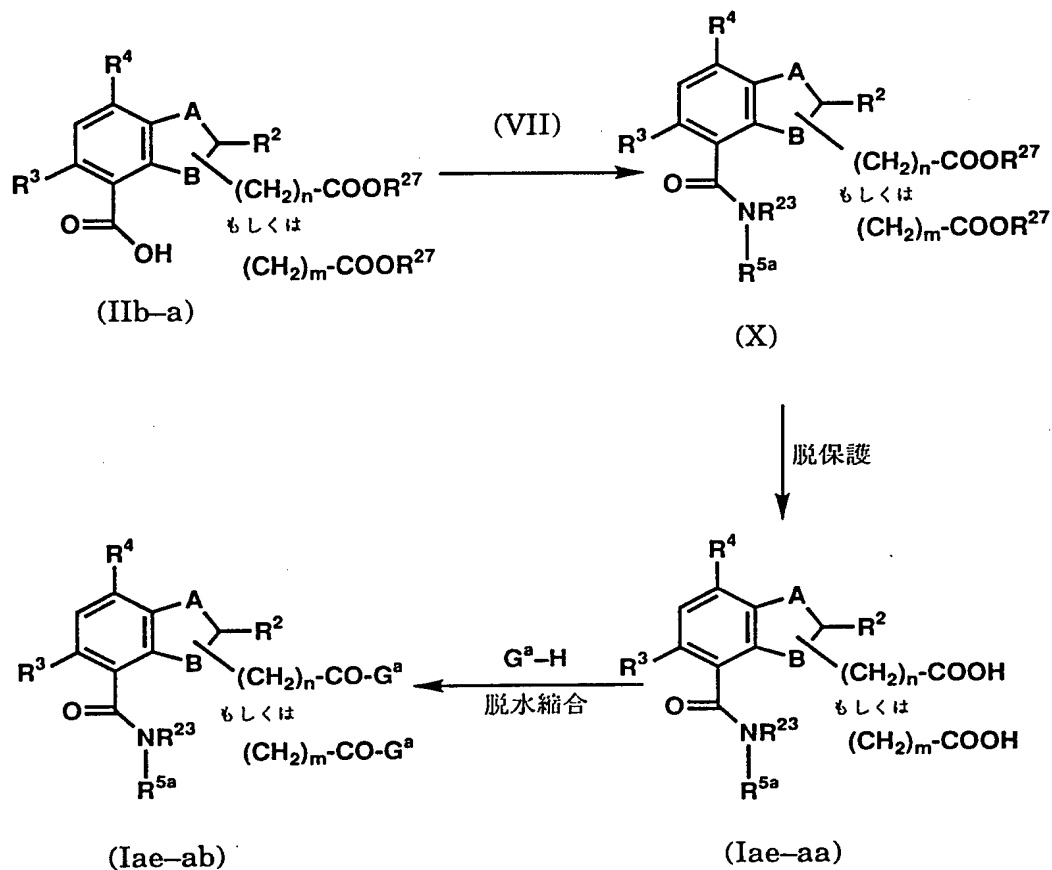
製法 1-8 : 化合物 (Ia) の中で D が  $-C(=O)-S-$  である化合物 (Iaf) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^{5a}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物 (Iaf) は、化合物 (VII) の代わりに化合物 (VI) を用い、製法 1-7 に記載の化合物 (IIc) と化合物 (VII) とから化合物 (Iae) を得る方法に準じて反応させることにより得ることができる。

製法 1-9 : 化合物 (I a e) の中で  $R^1$  あるいは  $R^{11}$  (もしくは  $R^{13}$ ) のいずれか一方が  $-(CH_2)_n-CO-G^1$  もしくは  $-(CH_2)_m-CO-G^2$  である化合物 (I a e-a) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



[式中、 $G^a$ は、 $G^1$  (もしくは  $G^2$ ) の定義の中の  $OR^6$  (ただし  $R^6$  が水素の場合を除く) または  $NR^7$   $R^8$  を表わし、 $R^{27}$ はカルボキシル基の保護基を表わし、 $A$ 、 $B$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{23}$ 、 $n$ および $m$ は、それぞれ前記と

同意義を表わす]

カルボキシル基の保護基としては、通常アミド結合に対して選択的に脱保護され、カルボキシル基に変換できる必要があり、プロテクティブグループ イン オーガニックシンセシス（第二版、グリーンおよびワッツ著、ジョンウィリーアンドサン出版、1991）第5章に記載されているものが利用できる。例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなどの置換もしくは非置換の低級アルキル、ベンジル、アリル、2-（トリメチルシリル）エチルなどの各エステル体が例示できる。

原料化合物（IIb-a）は、参考例記載の方法あるいはそれに準じて得ることができる。

化合物（X）は、化合物（IIb-a）と化合物（VII）を用い、製法1-7に記載の方法に準じて反応させることにより得ることができる。

化合物（Iae-a）の中で $G^1$ （もしくは $G^2$ ）がヒドロキシである化合物（Iae-aa）は、化合物（X）を、触媒量～大過剰の塩基存在下、水を含有する不活性溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1～48時間処理することにより得ることができる。

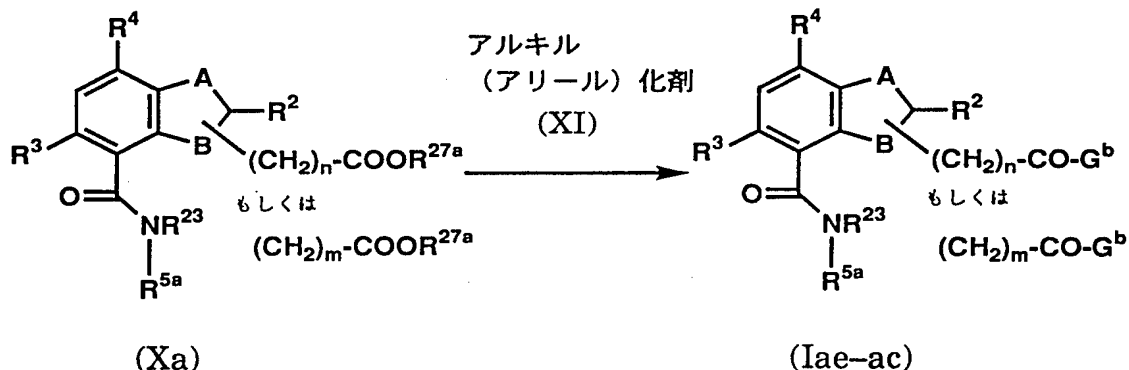
塩基としては、製法1-7で例示したものが使用可能で、不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノールなどが例示される。

化合物（Iae-a）の中で $G^1$ （もしくは $G^2$ ）が $G^1$ （もしくは $G^2$ ）の定義の中の $OR^6$ （ただし $R^6$ が水素の場合を除く）あるいは $NR^7R^8$ である化合物（Iae-ab）は、化合物（Iae-aa）と化合物 $F^a-H$ を用い、製法1-7に記載の方法に準じて反応させることにより得ることができる。

製法1-10：化合物（Iae-a）の中で、 $G^1$ （もしくは $G^2$ ）が $G^1$ （もしくは $G^2$ ）の定義中、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、



ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルである化合物 (Iae-ac) は、次の反応工程に従い製造することができる。



[式中、 $R^{27a}$ は、置換もしくは非置換の低級アルキルを表わし、 $G^b$ は、 $G^1$  (もしくは $G^2$ ) の定義の中の置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わし、A、B、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{23}$ 、nおよびmは、それぞれ前記と同意義を表わす]

$R^{27a}$ の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同意義を表わす。

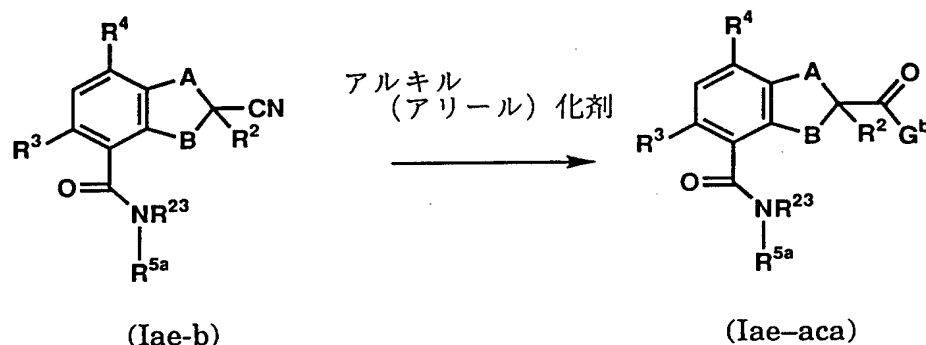
化合物 (Iae-ac) は、化合物 (X) の中で、 $R^{27}$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである化合物 (Xa) と、アルキル (アリール) 化剤 (XI) とを、不活性溶媒中、 $-100^\circ\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。

アルキル (アリール) 化剤としては、各種アルキルもしくはアリールマグネシウムブロミド、アルキルもしくはアリールマグネシウムクロリド、アルキルもしくはアリールマグネシウムヨージド、各種アルキルもしくはアリールリチウムなどが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメ

タン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどが例示される。

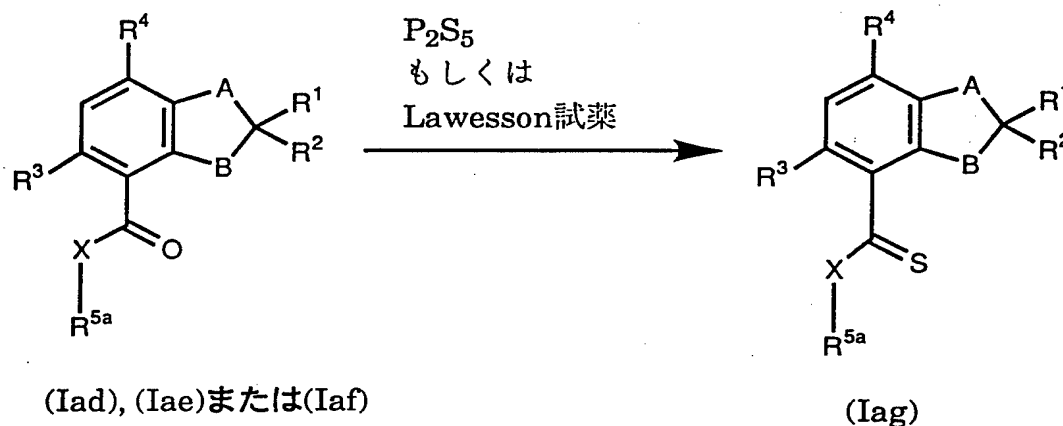
製法 1-11: 化合物 (Iae-ac) の中で  $R^1$  あるいは  $R^{11}$  (もしくは  $R^{13}$ ) のいずれか一方が  $-CO-G^b$  である化合物 (Iae-aca) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、A、B、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{23}$ および $G^b$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物 (Iae-aca) は、化合物 (Iae) 中で  $R^1$  がシアノである化合物 (Iae-b) から、製法 1-10 に記載の方法に準じて得ることができる。

製法 1-12: 化合物 (Ia) の中で D が  $-C(=S)-X-$  である化合物 (Iag) は、次の反応工程に従い製造することができる。



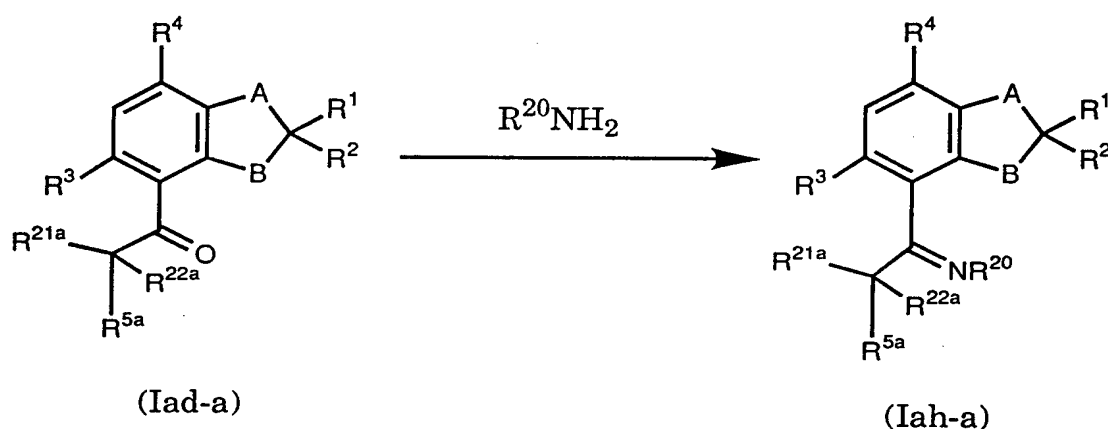
(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ およびXは、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物 (Iag) は、化合物 (Iad)、(Iae) または (Iaf) を、不

活性溶媒中、五硫化リンあるいはローソン（Lawesson）試薬で、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～72時間処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、ピリジン、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、DMSOなどが例示される。

製法1-13：化合物（Ia）の中でDが $-C(=NR^{20})-CR^{21}R^{22}-$ である化合物（Iah）は、次の反応工程に従い製造することができる。



（式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21a}$  および  $R^{22a}$  は、それぞれ前記と同意義を表わす）

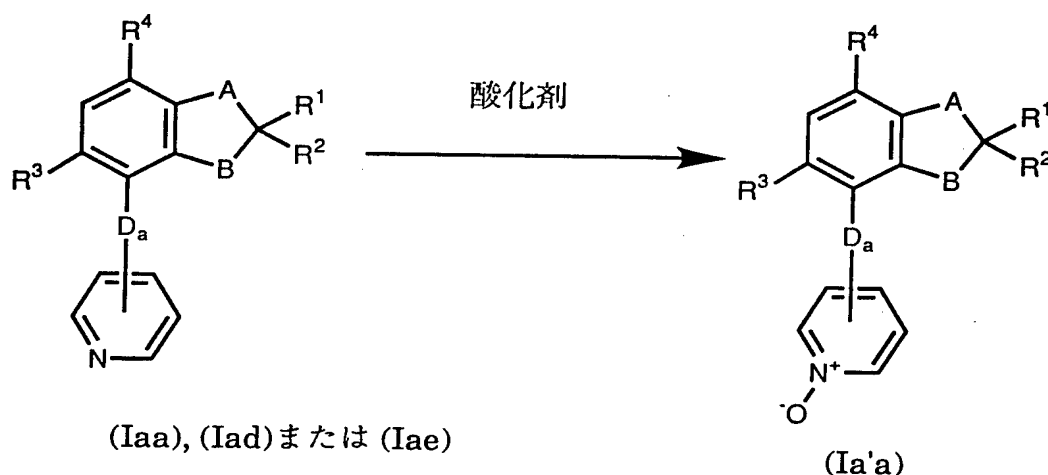
化合物（Iah）の中で $R^{21a}$ および $R^{22a}$ が、 $R^{21}$ および $R^{22}$ の定義の中の低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびシアノ以外の基を表わす化合物（Iah-a）は、化合物（Iad-a）と $R^{20}NH_2$ とを酸触媒の存在下あるいは非存在下、不活性溶媒中もしくは溶媒の非存在下、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコ

ール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO、ピリジンなどが例示される。

製法1-14：化合物(I)の中で、Dが①-C(R<sup>18</sup>)(R<sup>19</sup>)-X-であり、R<sup>5</sup>がピリジン-N-オキシドである化合物(Ia')は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、D<sup>a</sup>は、Dの定義の中で、化合物(Iaa)、(Iad)、(Iae)におけるDを表わし、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ前記と同意義を表わす)

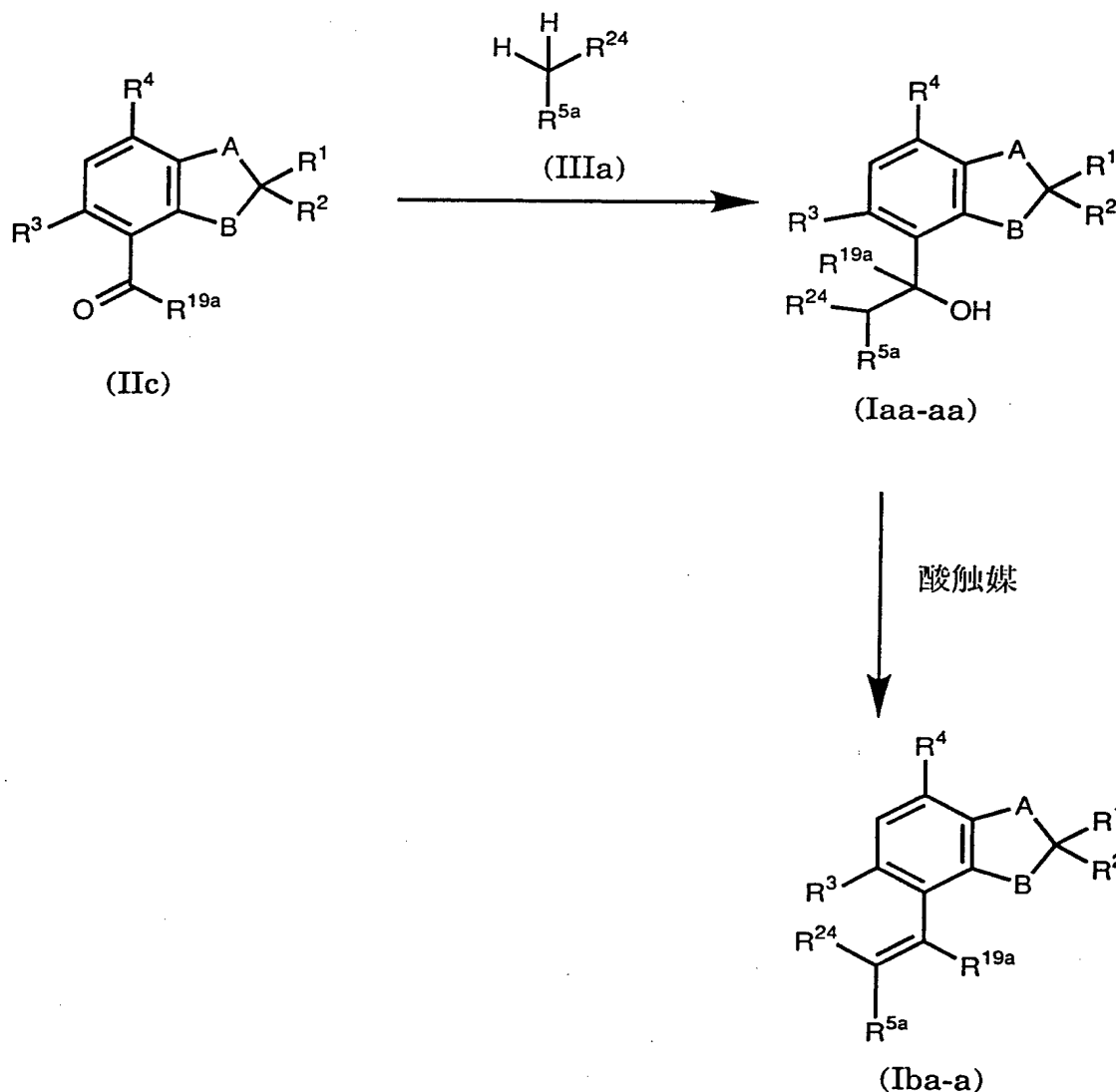
化合物(Ia')の中でDがDの定義に中の化合物(Iaa)、(Iad)または(Iae)におけるDである化合物(Ia'a)は、化合物(Iaa)、(Iad)または(Iae)を、不活性溶媒中、酸化剤で、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～72時間処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、DMSO、酢酸などが例示される。

酸化剤としては、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、過酸化ベンゾイル、tert-ブチルヒドロペルオキシド、tert-アミルヒドロペルオキシドなどが例示される。

製造法 2：化合物 (I) の中で D が ②-C (R<sup>19a</sup>) = Y- である化合物 (I b) は、以下に示す製法 2-1 ~ 2-5 により製造することができる。

製法 2-1：化合物 (I b) の中で Y が -C R<sup>24</sup> であり、R<sup>5</sup> が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、かつ R<sup>24</sup> と R<sup>19a</sup> が一緒になって単結合を表わさない化合物 (I b a-a) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R<sup>19ab</sup>はR<sup>19a</sup>の定義中、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ以外の基を表わし、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>19a</sup>お

よび $R^{24}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

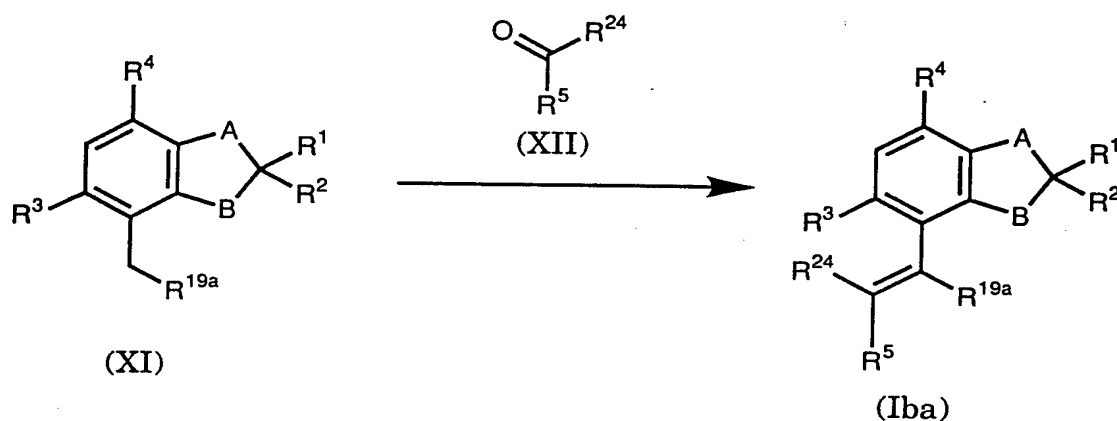
化合物(I a a - a)の中で $R^{22}$ が水素である化合物(I a a - a a)は、化合物(II c)と化合物(III)の中で $R^{22}$ が水素である化合物(III a)とを用い、製法1-1に記載の化合物(I a a - a)の製造法に準じて反応させることにより得ることができる。なお、 $R^{24}$ が低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノの場合、化合物(I a a - a a)は、単離することなく直接化合物(I b a)に変換される。

化合物(I b a)は、化合物(I a a - a a)を、酸触媒の存在下、不活性溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間処理することにより得ることができる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

製法2-2：化合物(I b)の中でYが $-CR^{24}$ であり、かつ $R^{24}$ と $R^{19a}$ が一緒になって単結合を表わさない化合物(I b a)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{19ab}$ および $R^{24}$ は、それ

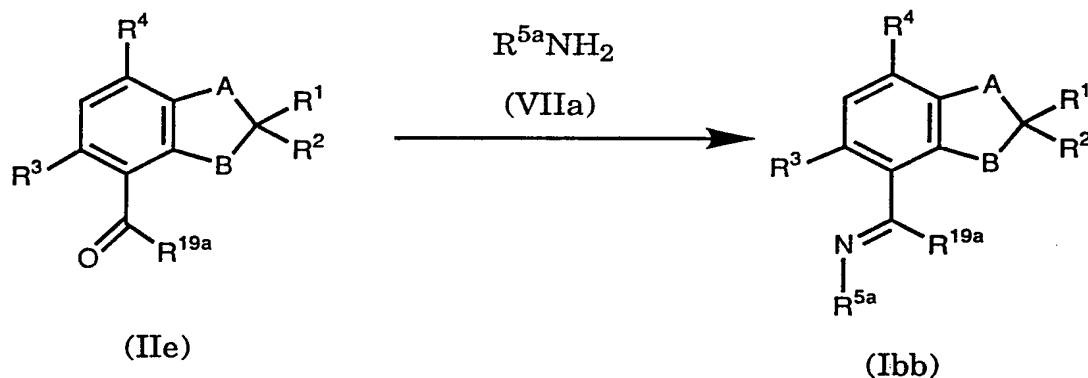
ぞれ前記と同意義を表わす)

原料化合物 (XI) は、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

化合物 (I b a) は、原料化合物 (XI) を、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～10時間塩基で処理した後、化合物 (XII) と、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。

塩基および不活性溶媒としては、製法1-1に記載の化合物 (I a a - a) の製造法で用いたものと同様のものが例示される。

製法2-3：化合物 (I b) の中でYがNであり、 $\text{R}^5$  が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物 (I b b) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、B、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5\text{a}}$ および $\text{R}^{19\text{a}}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

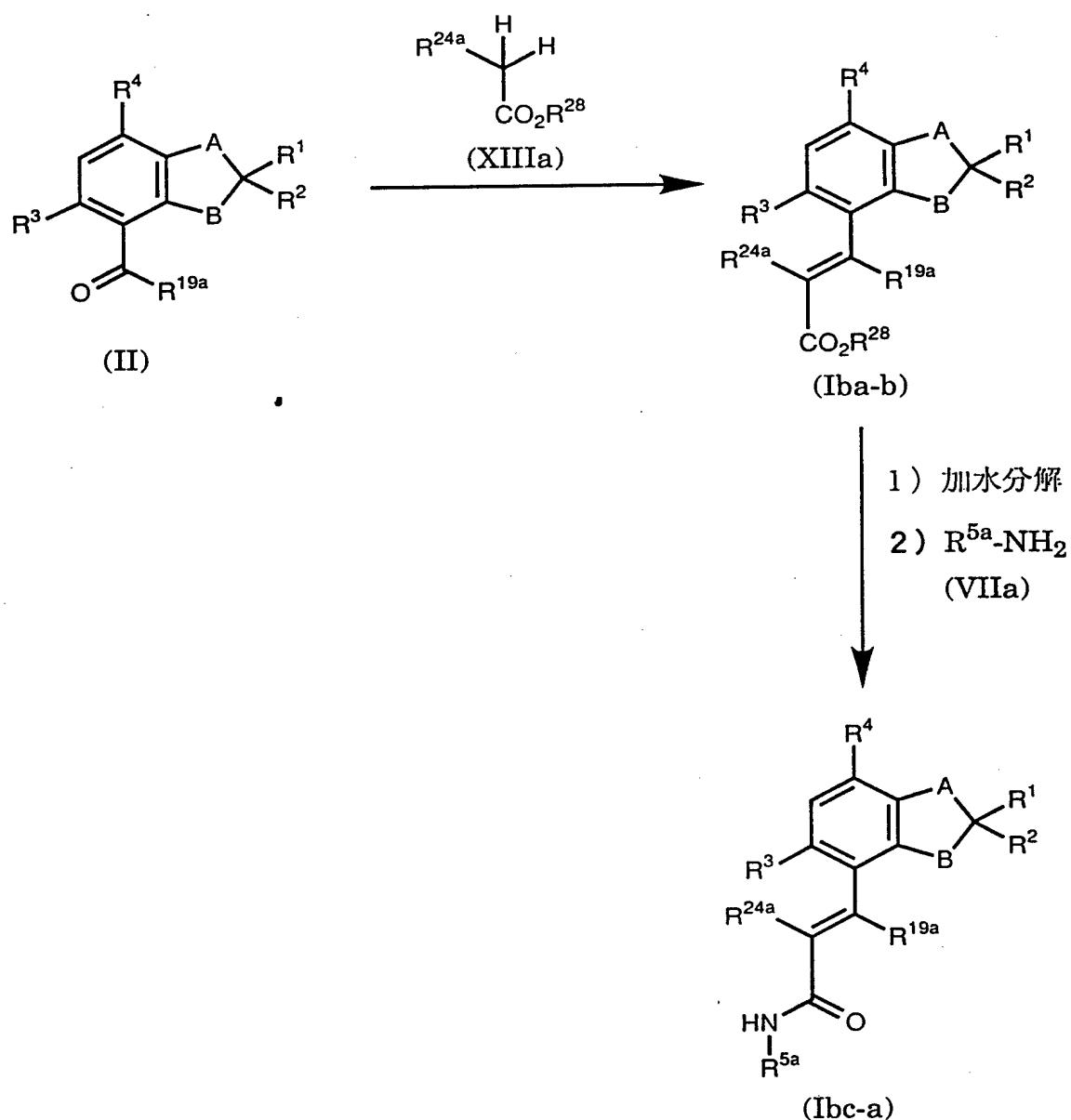
化合物 (I b b) は、化合物 (IIe) と化合物 (VII) の中で $\text{R}^{23}$ が水素である化合物 (VII a) とを、酸触媒の存在下、不活性溶媒中もしくは溶媒の非存在下、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、

酢酸、トリフルオロ酢酸などが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

製法2-4：化合物(Ib)の中でYが $-CR^{24}-CONH-$ であり、 $R^5$ が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物(Ibc)は、次の反応工程に従い製造することができる。





(式中、 $R^{28}$ は低級アルコキシを表わし、 $R^{24a}$ は、 $R^{24}$ の定義中、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびシアノを除いた基を表わし、 $A$ 、 $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ および $R^{19a}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

$R^{28}$ の定義における低級アルコキシは、前記と同意義を表わす。

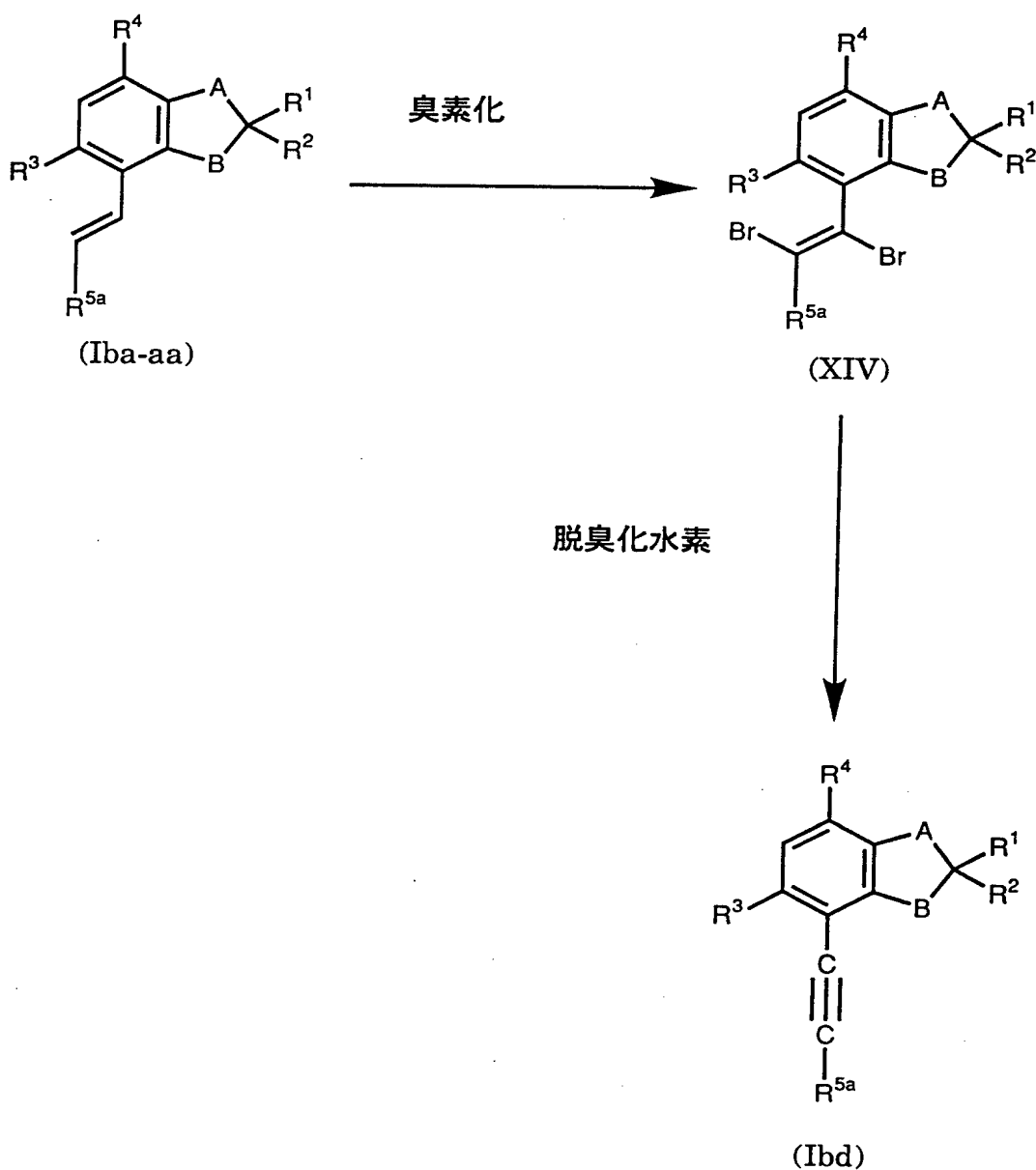
化合物(I b a)の中で、 $R^5$ が低級アルコキシカルボニル、かつ $R^{24}$ が低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびシアノ以外の基である化合物(I b a - b)は、化合物(II)と化合物(XIII)とを用い、製法2-1に記載の化合物(I b a - a)の製造法に準じて反応させることにより得ることができる。また化合物(I b a - b)は、化合物(II)と、塩基で処理した相当する亜リン酸ジエステルとを、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～48時間反応させることにより得ることができる。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、LDA、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DBNなどが例示される。

化合物(I b c)の中で、 $R^{24}$ が低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびシアノ以外の基である化合物は、化合物(I b a - b)および化合物(VII a)を用い、製法1-9に記載の化合物(X)から化合物(I a e - a b)を得る方法に準じて得ることができる。

製法 2-5 : 化合物 (I b) の中で Y が  $-CR^{24}$  であり、かつ  $R^{24}$  と  $R^{19a}$  が一緒になって単結合を表わし、 $R^5$  が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物 (I b d) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^{5a}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

化合物(XIV)は、化合物(I b a - a)の中で、 $R^{19a}$  および $R^{24}$ がともに水素である化合物(I b a - a a)を不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～10時間臭素化剤で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

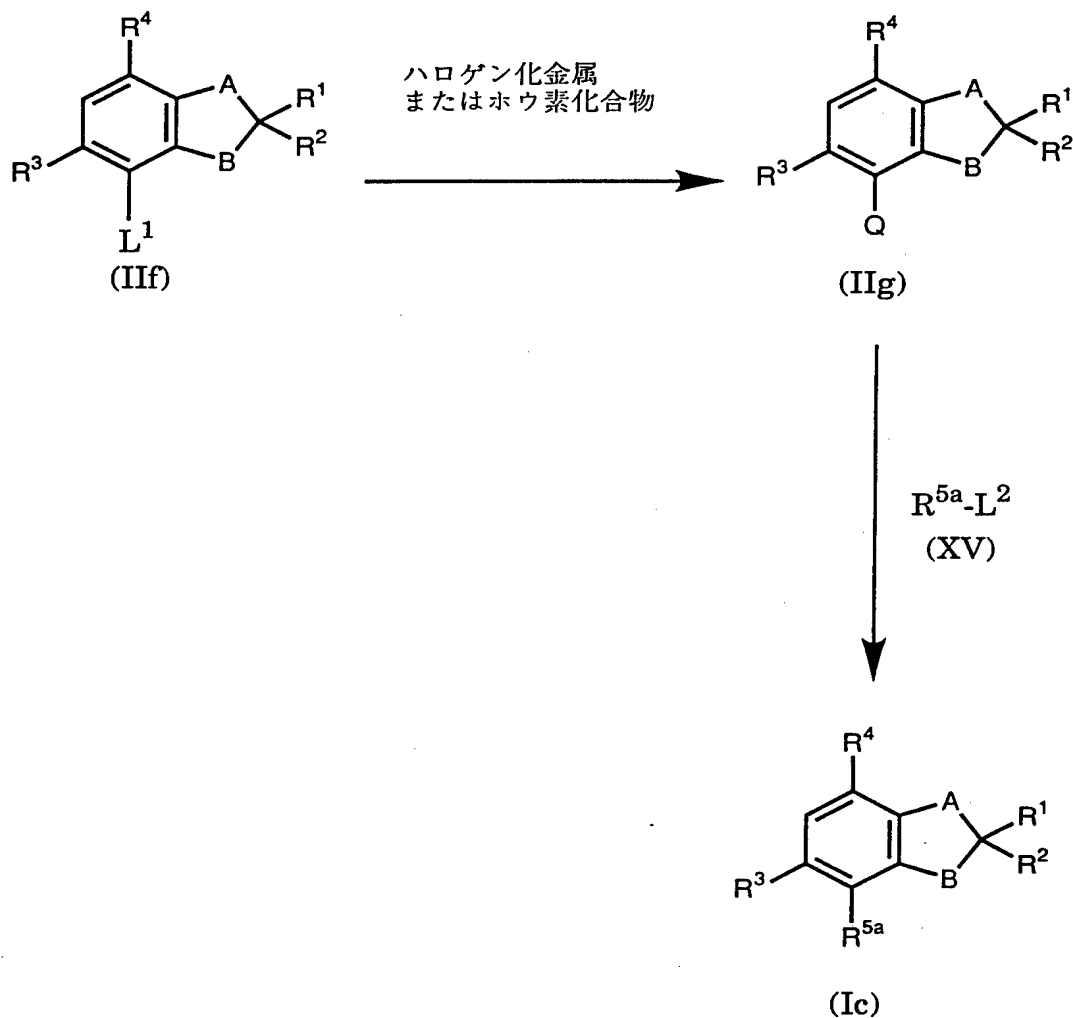
臭素化剤としては、臭素、テトラブチルアンモニウムトリブロマイド、テトラメチルアンモニウムトリブロマイド、ピリジニウムトリブロマイド、NBS、臭化銅などが例示される。

化合物(I b d)は、化合物(XIV)を不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～10時間、塩基で処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

塩基としては、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムアミドなどが例示される。

製造法3：化合物(I)の中でDが③結合を表わし、 $R^5$ が置換もしくは非置換のアリールあるいは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物(I c)は、以下に示す製法により製造することができる。



(式中、 $L^1$ および $L^2$ は、同一または異なってヨウ素、臭素または塩素を表わし、 $A$ 、 $B$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $R^{5a}$ は、それぞれ前記と同意義を表わす)

ハロゲン化金属としては、クロトリブチルスズ、クロトリメチルスズなどのハロゲン化アルキルスズ化合物類、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛などのハ

ロゲン化亜鉛類などが例示され、ホウ素化合物としては、トリメトキシホウ素、フェニルホウ酸、ホウ酸などが例示される。

化合物 (II g) は、化合物 (II f) を、不活性溶媒中、 $-100^{\circ}\text{C}$ ～室温の間の温度で5分～10時間塩基で処理した後、ハロゲン化金属またはホウ素化合物と $-100^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、LDA、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、DBU、DBNなどが例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSOなどが例示される。

化合物 (I c) は、化合物 (II g) と化合物 (XV) を、不活性溶媒中、触媒量から過剰量のパラジウム錯体存在下、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～30時間反応させることにより得ることができる。なお、必要に応じ、塩化リチウムなどの塩類や酸化銀などの酸化剤を添加してもよい。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルアセトアミド (DMA)、DMF、DMSOなどが例示される。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

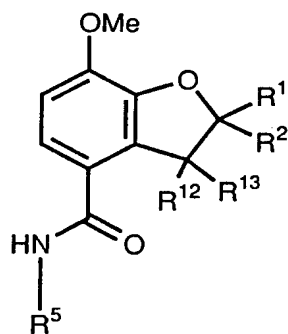
化合物（I）の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第1表から第8表に示す。









第 1 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
1	H	H	H	H	
2	H	H	H	Me	
3	H	H	H	Et	
4	H	H	H	i-Pr	
5	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	
6	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-Pr=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHをそれぞれ表わす。




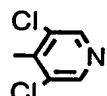

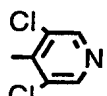

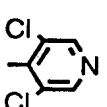

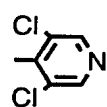

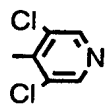
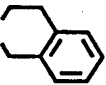
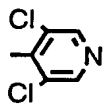
第1表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
7	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	
8	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	
9	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
10	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
11	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
12	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	
13	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
14	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	

\*表中、Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を表わす

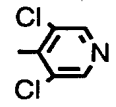
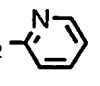
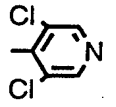
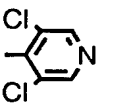
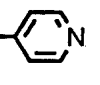
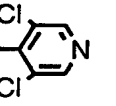
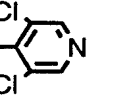
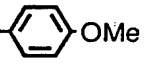
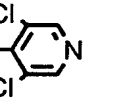
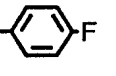
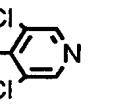
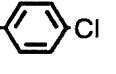
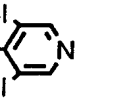


第1表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
15	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
16	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
17	H	H	H	CH <sub>2</sub> CON  NCH <sub>3</sub>	
18	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> 	
19	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH 	
20	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH 	
21	H	H	H	CH <sub>2</sub> CON  NPh	
22	H	H	H	CH <sub>2</sub> CON 	


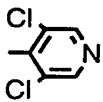
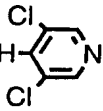
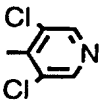
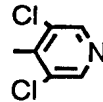
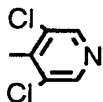
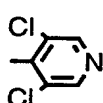
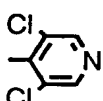
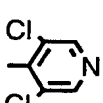
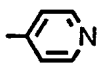
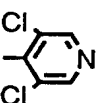
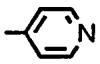
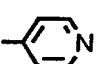

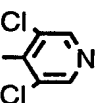

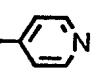
\*表中、Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>を表わす。

第1表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
23	H	H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
24	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	
25	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
26	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	
27	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
28	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	
29	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	
30	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	

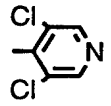
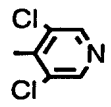
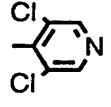
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>を表わす。

第1表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
31	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> - 	
32	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH- 	
33	H	単結合		H	
34	CN	単結合		H	
35	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	単結合		H	
36	n-Bu	単結合		H	
37	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	単結合		H	
38		単結合		H	
39		単結合		H	
40		単結合		H	
41		単結合		H	

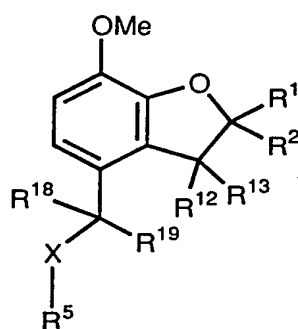
\*表中、n-Bu=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>を表わす。

第 1 表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
42	H	単結合		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
43	H	単結合		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	
44	H	単結合		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	

\*表中、Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を表わす。


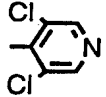

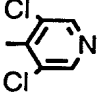

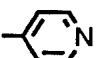
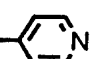



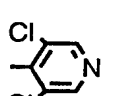
第 2 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>5</sup>
45	Me	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
46	Me	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
47	Me	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	Ph	
48	Me	Me	H	H	S	H	H	
49	Me	Me	H	H	S	H	Ph	
50	Et	Et	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
51	Et	Et	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	

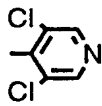
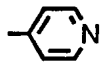
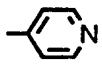
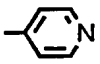
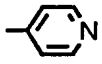
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす

第2表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>5</sup>
53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	
55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	H	Ph	
56	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	
57	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub>	H	H	
58	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub>	H	Ph	
59	H	H	H	Me	S	H	H	
60A	H	H	H	Me	S	H	Ph	
60B	H	H	H	Me	S	H	Ph	
61	H	H	H	Me	NH	H	H	
62	Me	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	OMe	

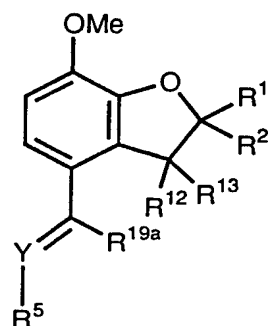
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす

第2表つづき

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>5</sup>
63	Me	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	CN	
64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	H	CN	
65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH <sub>2</sub>	Me	CN	
66		単結合		H	CH <sub>2</sub>	H	Ph	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。

第 3 表

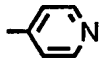
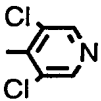

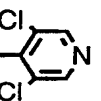




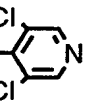


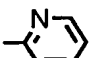
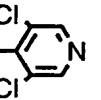




化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	Y	R <sup>19a</sup>	R <sup>5</sup>
67	Me	Me	H	H	CH	H	
68	Me	Me	H	H	CH	H	
69	Me	Me	H	H	CH	Me	
70	Me	Me	H	H	CH	Ph	
71	Et	Et	H	H	CH	H	
72	Et	Et	H	H	CH	H	
73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH	H	
74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH	H	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。




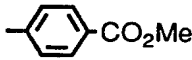
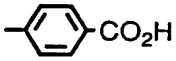
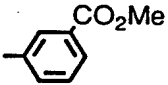
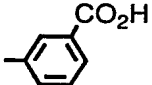


第3表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	Y	R <sup>19a</sup>	R <sup>5</sup>
75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH	Me	
76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	CH	H	
77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	CH	H	
78	H	H	H	Me	CH	H	
79	H	H	H	Me	CH	H	
80	H	H	H	Me	CH	Ph	
81	Ph	単結合		H	CH	H	
82		単結合		H	CH	H	
83		単結合		H	CH	H	
84		単結合		H	CH	H	
85		単結合		H	CH	H	

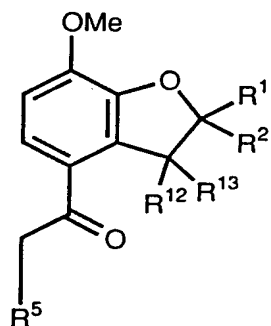
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。

第3表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	Y	R <sup>19a</sup>	R <sup>5</sup>
86	Me	Me	H	H	CCN	H	
87	Me	Me	H	H	CCO <sub>2</sub> Et	H	
88	Me	Me	H	H	CCN	H	CN
89	Me	Me	H	H	CCN	H	CO <sub>2</sub> Et
90	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CHCONH	H	
91	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CHCONH	H	
92	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CHCONH	H	
93	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CHCONH	H	
94	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CHCONH	H	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。

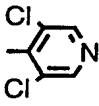


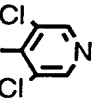





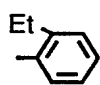

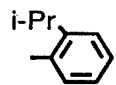

第 4 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
95	Me	Me	H	H	
96	Me	Me	H	H	
97	Et	Et	H	H	
98	Et	Et	H	H	
99	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	
100	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	
101	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	
102	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	


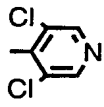

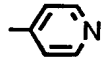

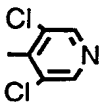

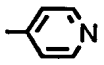
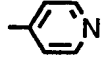
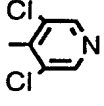
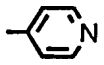
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。

第4表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
103	H	H	H	Me	
104	H	H	H	Me	
105	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	
106	CN	単結合		H	
107	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	単結合		H	
108	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	単結合		H	
109	n-Bu	単結合		H	
110	i-Bu	単結合		H	
111	Ph	単結合		H	
112		単結合		H	
113		単結合		H	

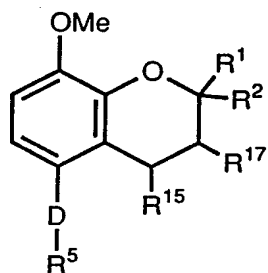
\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-Pr=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, n-Bu=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,  
i-Bu=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす

第4表 (つづき)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>5</sup>
114		単結合		H	
115		単結合		H	
116		単結合		H	
117		単結合		H	
118	H	単結合		Ph	
119	H	単結合		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	
120	H	単結合		CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	

\*表中、Et=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。

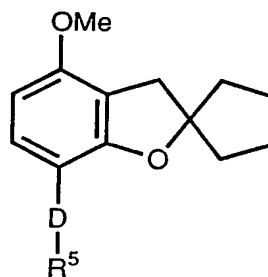
第 5 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>17</sup>	D	R <sup>5</sup>
121	Me	Me	単結合		CONH	
122	Me	Me	H	H	CONH	
123	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		単結合		CONH	
124	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CONH	
125	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	CH=CH	
126	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	CH=CH	
127	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	COCH <sub>2</sub>	
128	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	COCH <sub>2</sub>	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>を表わす。

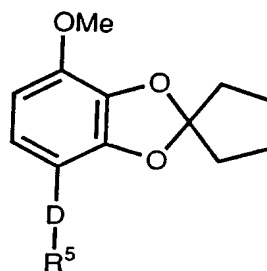
第 6 表



化合物番号	D	R <sup>5</sup>
129	CONH	
130	CONH	
131	CH=CH	
132	COCH <sub>2</sub>	
133	COCH <sub>2</sub>	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>を表わす。

第 7 表

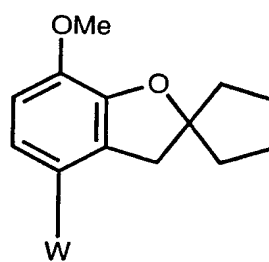


化合物番号	D	R <sup>5</sup>
134	CONH	
135	CONH	
136	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
137	CHPhCH <sub>2</sub>	
138	CH=CH	
139	CPh=CH	
140	COCH <sub>2</sub>	
141	COCH <sub>2</sub>	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>, Ph=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>をそれぞれ表わす。



第 8 表



化合物番号	W
142	
143	
144	
145	
146	
147	

\*表中、Me=CH<sub>3</sub>を表わす。

次に、代表的な化合物 (I) の薬理作用について実験例により具体的に説明する。

#### 実験例 1 イヌ気管支由来のPDE IV酵素阻害試験

cAMP特異的ホスホジエステラーゼ (PDE IV) は、Torphyらの方法 [Molecular Pharmacol., 37, 206-214 (1990)] に従い、イヌ気管支平滑筋より単離精製した。PDE活性は、KincaidおよびManganielloらの方法 [Method in Enzymology (J. D. Corbin and R. A. Jonson, Eds.), Vol. 199, 457-470 (1988)] に従い、次の二段階過程により測定した。基質には [ $^3\text{H}$ ] cAMP (最終濃度 $1\mu\text{M}$ ) を用い、反応は、N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2-アミノエタンスルホン酸 (50mM, pH=7.2)、 $\text{MgCl}_2$  (1mM) およびsoybean trypsin inhibitor (0.1mg/ml) を含む標準混合液中で行った。反応は酵素の添加により開始し、 $30^\circ\text{C}$ で10～30分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した5'-cAMPを5'-ヌクレオチダーゼによって完全に分解した。DEAE-SephadexA-25でクロマトグラフィーを行い、溶出した [ $^3\text{H}$ ] アデノシンをシンチレーションカウンターでカウントした。薬物はDMSOに溶解して (濃度1.7%) 添加した。

結果を第9表に示す。

第 9 表

化合物番号	酵素阻害活性 (% , $10^{-6}$ M)
2	77
3	75
4	53
5	85
6	66
7	37
8	5
9	22
11	6
12	8
13	91
15	75
16	24
17	63
18	79
19	87
20	80
21	84
22	85
24	80
25	85
26	79
27	75
28	83
29	85
30	85
31	89
32	81
33	71
34	100
36	87
38	89
39	77

第 9 表 (つづき)

化合物番号	酵素阻害活性 (% , $10^{-6}$ M)
40	89
41	58
42	63
43	62
45	74
47	68
48	41
49	40
50	69
51	67
52	86
53	84
54	81
55	86
59	24
60A	15
60B	4
62	45
63	85
64	78
65	74
66	49
68	80
70	68
71	87
74	73
75	72
76	93
77	87
79	45
80	17
81	69
83	85

第 9 表 (つづき)

化合物番号	酵素阻害活性 (% , $10^{-6}$ M)
84	87
85	87
87	61
89	33
93	23
97	92
98	85
99	91
100	99
102	95
103	48
104	88
105	66
107	63
109	79
110	80
111	69
114	90
115	89
117	69
118	80
121	85
122	92
124	57
125	71
126	68
127	71
128	62
131	51
132	66
136	71
137	61
139	54
142	76

実験例2 モルモット摘出気管支平滑筋を用いた受身シュルツ・デール  
(Suhults-Dale) 反応に対する抑制作用試験

江田ら〔日薬理誌、66、237(1970)〕の方法で予め作製したウサギ抗卵白アルブミン血清を体重350～500gのハートレイ系雄性モルモットに腹腔内投与して受身的に感作させ、24時間後気管を摘出し実験に使用した。気管は、EmmersonおよびMackayの方法〔J. Pharm. Pharmacol., 31, 798 (1979)〕に準じてZig-Zag strip を作製し、37℃で95%酸素および5%二酸化炭素の混合ガス通気下のクレブス・ヘンセライト液中に懸垂させた。約1時間安定させた後、抗原である卵白アルブミンを加え(最終濃度;  $1\mu\text{g}/\text{ml}$ )、アイソトニックトランジェンサー(TD-112S; 日本光電)を介してレコーダー(TYPE 3066; 横河北辰電気)に記録させた。試験化合物は、収縮高が一定に達した後、累計的に添加し、その弛緩率を求めた。回帰直線から50%弛緩率を示す濃度( $\text{IC}_{50}$ )を算出した。本発明による化合物68の $\text{IC}_{50}$ 値は、 $1.6\mu\text{M}$ であった。

実験例3 モルモットヒスタミン誘発気管支収縮反応に対する抑制作用試験

本試験は、コンツェット アンド レスラー法を改良したものである。オスのハートレイ系モルモット(体重500～600g)をウレタン( $1.2\text{g}/\text{kg}$ , ip)麻酔し、さらに板に紐で固定した。気管切開を行い、気管、右頸動脈および左頸静脈にカニューレを装着した。ガラミン( $10\text{mg}/\text{kg}$ )を左頸静脈よりカニューレを通して投与し、自発呼吸を停止させた。気管へ装着したカニューレをブロンコスパズムトランスデューサー(Ugo Basile)と人工呼吸器(TB-101、高島商店、60-70 拍/分、拍出量: 5cc)に接続し、Air Overflow量をポリグラフ(RM-45、日本光電)で記録し、気管支収縮高を測定した。右頸動脈に装着したカニューレを血圧トランスデューサーに接続し、血圧を測定した。3分おきにヒスタミン( $10\mu\text{M}/\text{kg}$ , iv)を投与すると、気道収縮を一定に起こすことができる。得られた収縮高を対照とした。試験化合物は静脈内投与し、1分後にヒスタミン( $0.3\text{mg}/\text{kg}$ , iv)を投与した。薬物は、5分間隔で累積的に投与し、対照の収縮

高と薬物投与後の収縮高を比較した。

本試験において、化合物 68 のED<sub>50</sub>（50%有効投与量）値は、静脈内投与において0.076mg/kgであった。

#### 実験例4 アナフィラキシー性気道収縮反応に対する作用

モルモットの腹腔内に抗卵白アルブミンウサギ血清 1mlを投与して受動感作し、16～24時間後に抗原卵白アルブミンを静脈内投与することによって出現するアナフィラキシー性気道収縮反応をコンツェット アンド レスラーの変法を用いて測定した。測定終了時に気管カニューレを完全に閉塞させ、この収縮を最大収縮として経時的に収縮高を百分率で示した。反応の強さの指標となる収縮曲線下の面積（AUC）は、画像解析装置（MCIDシステム、イメージングリサーチ社）を用いて算出した。薬物は抗原投与の1時間前に経口投与し、各薬物のED<sub>50</sub>値をAUCの抑制率から回帰直線により算出した。

本試験において、化合物 100 のED<sub>50</sub>（50%有効投与量）値は、経口投与において0.53mg/kgであった。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、

座剤、注射剤、軟膏、テープ剤などがある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤などは、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸などの担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体などを用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダーなどの製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常投与量は経口の場合、成人一人当たり0.01mg~1g、好ましくは0.05~



50mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり0.001~100mg、好ましくは0.01~10mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例 1

4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 1)

参考例 2 3 で得られる化合物 IIw (0.61g)、塩化チオニル (3.6ml) およびジクロロメタン (3.6ml) の混合物を40分間加熱還流した。放冷後、溶媒留去し、残渣を乾燥トルエンに溶解した。減圧下溶媒留去して残留する塩化チオニルを除去することにより、粗製の酸クロリドを得た。

4-アミノ-3, 5-ジクロロピリジン (0.73g) をTHF (7ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (360mg) を加えて室温で15分間攪拌し、再度氷冷した。先に得られた粗製の酸クロリドをTHF (5ml) に溶解した溶液を氷冷下滴下し、さらに氷冷下1時間攪拌した。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶することにより、化合物 1 (0.60g, 48.0%) を白色固体として得た。

融点196~197℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.43 (t, J=9.3Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.57 (t, J=9.3Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 10.3 (s, 1H)

MASS (m/e) 338 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1650, 1490, 1280

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> として

実測値 (%) C:53.14, H:3.50, N:8.06

計算値 (%) C:53.12, H:3.57, N:8.26

### 実施例 2

(±) - 4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 2)

参考例 24 で得られる化合物 IIx (0.116g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 2 (0.145g, 74%) を白色固体として得た。

融点 198~200℃ (水で固体化)

NMR (CDCl<sub>3</sub> ; δ, ppm) 1.32 (d, J=8.4Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.12 (m, 1H), 4.38 (dd, J=9.3, 3.4Hz, 1H), 4.62-4.77 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.57-7.68 (brs, 1H), 8.57 (s, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1670, 1490, 1283.

MASS (m/z) 353 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

実測値 (%) C:54.53, H:3.89, N:7.83

計算値 (%) C:54.41, H:4.00, N:7.93

### 実施例 3

(±) - 4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 3)

参考例 25 で得られる化合物 IIy (0.222g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 (0.170g, 46.3%) を白色固体として得た。

融点 202~204℃ (エタノール)

NMR (CDCl<sub>3</sub> ; δ, ppm) 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.47-1.88 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.47-4.72 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.50-7.69 (brs, 1H), 8.59 (s, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1668, 1488, 1280.

MASS (m/z) 367 (M<sup>+</sup>).

元素分析  $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_3$ として

実測値 (%) C:55.58, H:4.34, N:7.56

計算値 (%) C:55.60, H:4.39, N:7.63

#### 実施例 4

(±)-4-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-3-(2-プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 4)

参考例 26 で得られる化合物IIz (0.160g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 4 (0.15g, 58%) を白色固体として得た。

融点 239~241°C (エタノール)

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.60 (d, J=7.5Hz, 3H), 0.89 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.36-4.60 (m, 2H), 7.01 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.48 (s, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1650, 1490, 1280.

MASS (m/z) 381 ( $M^+$ ).

元素分析  $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$ として

実測値 (%) C:56.56, H:4.80, N:7.26

計算値 (%) C:56.71, H:4.76, N:7.35

#### 実施例 5

(±)-4-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 5)

参考例 27 で得られる化合物IIaa (0.172g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 5 (0.131g, 52%) を白色固体として得た。

融点 186~188°C (エタノール)

NMR (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.22 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.52 (dd, J=16.9, 11.8Hz, 1H), 2.94-3.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (q, J=7.6Hz, 2H), 4.24-4.41 (m, 1H),

4. 59 (dd,  $J=10.1, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4. 70-4. 83 (m, 1H), 6. 88 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7. 37 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7. 58-7. 72 (brs, 1H), 8. 58 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1722, 1662, 1493, 1285.

MASS ( $m/z$ ) 425 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ として

実測値 (%) C:53. 65, H:4. 11, N:6. 59

計算値 (%) C:53. 66, H:4. 27, N:6. 59

#### 実施例 6

(±) - 3 - エトキシカルボニルメチル - 7 - メトキシ - 4 - ピリジルアミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 6)

参考例 27 で得られる化合物 IIaa (4. 00g) および 4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロピリジンの代わりに 4 - アミノピリジンをを用い、実施例 1 と同様な方法により、化合物 6 (4. 77g, 94%) を白色結晶として得た。

融点  $177^\circ\text{C}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1. 14 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 2. 56-2. 46 (m, 1H), 2. 79 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}, 16\text{Hz}$ ), 3. 88 (s, 3H), 4. 04 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 36-4. 16 (m, 1H), 4. 47 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}, 9\text{Hz}$ ), 4. 64 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 08 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7. 65 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 8. 35 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 8. 74 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 11. 64 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1697, 1614, 1506, 1471, 1269

MASS ( $m/e$ ) 401 ( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:56. 79, H:5. 52, N:6. 97

計算値 (%) C:57. 05, H:5. 50, N:6. 99

#### 実施例 7

(±) - 3 - エトキシカルボニルメチル - 7 - メトキシ - 4 - フェニルアミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 7)

参考例 27 で得られた化合物 IIaa (0.50g) および 4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンの代わりにアニリンを用い、実施例 1 と同様な方法により、化合物 7 (0.59, 92%) を白色固体として得た。

融点 169~170℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.22 (t, 3H, J=7Hz), 2.51 (dd, 1H, J=11Hz, 17Hz), 3.08 (dd, 1H, J=3Hz, 17Hz), 3.93 (s, 3H), 4.11 (q, 2H, J=7Hz), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.75 (t, 1H, J=9Hz), 6.82 (d, 1H, J=9Hz), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, J=9Hz), 7.40 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8Hz), 7.72 (s, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3305, 1722, 1645, 1286, 1194

MASS (m/e) 355 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>として

実測値 (%) C:67.59, H:5.96, N:3.94

計算値 (%) C:67.72, H:5.98, N:3.95

#### 実施例 8

(±)-4-シクロヘキシルアミノカルボニル-3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 8)

参考例 27 で得られた化合物 IIaa (0.60g) および 4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、実施例 1 と同様な方法により、化合物 8 (0.68, 87%) を白色固体として得た。

融点 197~199℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.24 (t, 3H, J=7Hz), 1.49-1.29 (m, 5H), 2.17-2.00 (m, 5H), 2.47 (dd, 1H, J=11Hz, 17Hz), 3.07 (dd, 1H, J=3Hz, 17Hz), 3.90 (s, 3H), 4.13 (q, 2H, J=7Hz), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.72 (t, 1H, J=9Hz), 5.87 (d, 1H, J=8Hz), 6.75 (d, 1H, J=8Hz), 7.01 (d, 1H, J=8Hz), 7.27 (s, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3284, 1726, 1718, 1624, 1541, 1524, 1284

MASS (m/e) 361 (M<sup>+</sup>)

元素分析  $C_{20}H_{27}NO_5$ として

実測値 (%) C:66.46, H:7.53, N:3.88

計算値 (%) C:66.38, H:7.75, N:4.00

#### 実施例 9

(±) - 3 - カルボキシメチル - 4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 9)

実施例 5 で得られた化合物 5 (0.329g) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.6ml) と混合し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、塩酸水溶液で pH = 2 に調整し、析出した固体を濾取した。得られた粗精製物をエタノールから再結晶することにより、化合物 9 (0.302g, 98%) を白色固体として得た。

融点 259~263℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 2.40 (dd, J=14.5, 8.9Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.03-4.21 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 4.55-4.74 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.51 (s, 1H), 12.17-12.49 (brs, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1713, 1663, 1490, 1288.

MASS (m/z) 397 ( $M^+$ ).

元素分析  $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_5 \cdot 0.5C_2H_6O \cdot 0.5H_2O$ として

実測値 (%) C:50.49, H:4.37, N:6.31

計算値 (%) C:50.37, H:4.23, N:6.53

#### 実施例 10

(±) - 3 - カルボキシメチル - 7 - メトキシ - 4 - ピリジルアミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 10)

実施例 6 で得られた化合物 6 (4.00g) を用い、実施例 9 と同様な方法により、化合物 10 (2.79g, 76%) を白色固体として得た。

融点 227 ~ 233 °C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.41 (dd, 1H, J=6Hz, 17Hz), 2.72 (dd, 1H, J=3Hz, 17Hz), 3.88 (s, 3H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H, J=4Hz, 9Hz), 4.64 (t, 1H, J=9Hz), 7.08 (d, 1H, J=9Hz), 7.42 (d, 1H, J=9Hz), 8.30 (d, 2H, J=7Hz), 8.72 (d, 2H, J=7Hz), 11.53 (s, 1H), 12.35 (brs, 1H) .

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3300(br), 2770(br), 1716, 1693, 1614, 1508, 1477, 1271

MASS (m/e) 390 ( $M^+$ )

元素分析  $C_{17}H_{16}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 0.2C_2H_6O \cdot H_2O$  として

実測値 (%) C:53.56, H:5.17, N:7.18

計算値 (%) C:53.63, H:5.11, N:7.11

#### 実施例 1 1

( $\pm$ ) - 3 - カルボキシメチル - 7 - メトキシ - 4 - フェニルアミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 1 1)

実施例 7 で得られた化合物 7 (0.43g) を用い、実施例 9 と同様な方法により、化合物 1 1 (0.37g, 94%) を白色固体として得た。

融点 248~251 $^{\circ}C$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.38 (dd, 1H, J=11Hz, 17Hz), 2.78 (dd, 1H, J=2Hz, 17Hz), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, J=4Hz, 9Hz), 4.64 (t, 1H, J=9Hz), 6.99 (d, 1H, J=8Hz), 7.09 (t, 1H, J=7Hz), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.72 (d, 2H, J=8Hz), 10.15 (s, 1H), 12.31 (brs, 1H) .

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2900(br), 1709, 1645, 1595, 1506, 1442, 1286.

MASS (m/e) 327 ( $M^+$ )

元素分析  $C_{18}H_{17}NO_5$  として

実測値 (%) C:66.05, H:5.23, N:4.28

計算値 (%) C:65.82, H:5.20, N:4.22

#### 実施例 1 2

( $\pm$ ) - 3 - カルボキシメチル - 4 - シクロヘキシルアミノカルボニル - 7 -

メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 1 2)

実施例 8 で得られた化合物 8 (0.47g) を用い、実施例 9 と同様の方法により、化合物 1 2 (0.40g, 95%) を白色固体として得た。

融点 246~247°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.36-1.06 (m, 5H), 1.80-1.53 (m, 5H), 2.31 (dd, 1H, J=11Hz, 17Hz), 2.76 (dd, 1H, J=2Hz, 17Hz), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H, J=4Hz, 9Hz), 4.59 (t, 1H, J=9Hz), 6.89 (d, 1H, J=9Hz), 7.13 (d, 1H, J=9Hz), 8.06 (d, 1H, J=8Hz), 12.31 (brs, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3410, 3134 (br), 1727, 1546, 1282

MASS (m/e) 333 (M<sup>+</sup> + 1)

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>として

実測値 (%) C: 64.85, H: 6.95, N: 4.20

計算値 (%) C: 64.99, H: 7.08, N: 4.28

実施例 1 3

(±)-3-ベンジルオキシカルボニルメチル-4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 1 3)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.291g) をジクロロメタン (2.9ml) に溶解し、塩化チオニル (1.5ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、残渣をトルエンに再度溶解し、減圧下溶媒留去した。ベンジルアルコール (2ml) を加え、30 分加熱還流した。反応溶液を濃縮し、エタノールから再結晶することにより、化合物 1 3 (0.304g, 85.2%) を白色固体として得た。

融点 198~205°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 2.43-2.68 (m, 1H), 2.80-3.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.27 (m, 1H), 4.39-4.75 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.50 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 10.50 (s, 1H).



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1722, 1668, 1490, 1288.

MASS ( $m/z$ ) 487 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ として

実測値 (%) C:59.32, H:4.00, N:5.72

計算値 (%) C:59.15, H:4.14, N:5.75

#### 実施例 14

(±) - 3 - ベンジルオキシカルボニルメチル - 7 - メトキシ - 4 - ピリジル  
アミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 14)

実施例 10 で得られた化合物 10 (0.12g) を用い、実施例 13 と同様の方法  
により、化合物 14 (0.07g, 53%) を白色固体として得た。

融点 165~166°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.60 (dd, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 3.06 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ),  
3.94 (s, 3H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.57 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $10\text{Hz}$ ), 4.74 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ),  
5.10 (s, 2H), 6.82 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.16 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.52  
(dd, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ), 7.77 (brs, 1H), 8.53 (dd, 2H,  $J=1\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3317, 1720, 1653, 1585, 1504, 1284.

MASS ( $m/e$ ) 418 ( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.1\text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:67.56, H:5.48, N:6.51

計算値 (%) C:67.54, H:5.40, N:6.47

#### 実施例 15

(±) - 3 - ベンジルオキシカルボニルメチル - 7 - メトキシ - 4 - フェニル  
アミノカルボニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 15)

実施例 11 で得られた化合物 11 (0.17g) を用い、実施例 13 と同様の方法  
により、化合物 15 (0.17g, 76%) を白色固体として得た。

融点 179~180°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.59 (dd, 1H,  $J=11\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 3.13 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 3.93 (s, 3H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.74 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.08 (d, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.81 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.16 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.39-7.26 (m, 8H), 7.55 (dd, 2H,  $J=1\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 7.66 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 1722, 1645, 1529, 1506, 1444, 1288.

MASS (m/e) 417 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ として

実測値 (%) C:71.93, H:5.55, N:3.36

計算値 (%) C:71.82, H:5.51, N:3.36

#### 実施例 16

(±) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - シクロヘキシルアミノカルボニル - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 16)

実施例 12 で得られた化合物 12 (0.20g) を用い、実施例 1.3 と同様の方法により、化合物 16 (0.20g, 76%) を白色固体として得た。

融点 178~179°C

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.34-1.00 (m, 5H), 1.86-1.66 (m, 5H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.58 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.10 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.15 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.41-7.31 (m, 5H), 8.06 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3325, 1720, 1626, 1282, 1174.

MASS (m/e) 423 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ として

実測値 (%) C:70.90, H:6.90, N:3.30

計算値 (%) C:70.90, H:7.04, N:3.34

#### 実施例 17

(±) - 4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 7 - メ

トキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン・塩酸塩(化合物17)

実施例9で得られた化合物9(0.354g)およびN-メチルピペラジン(0.119ml)を用い、実施例13と同様の方法により、(±)-4-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(0.427g, 100%)を油状物質として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル(50ml)に溶解し、これに飽和塩酸酢酸エチル溶液(2ml)を加え、攪拌した。析出した塩酸塩を濾取し、さらに酢酸エチルで洗浄することにより、化合物17を白色固体として得た。

融点 181~187°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 2.40-3.52(m, 13H), 3.77-4.70(m, 3H), 3.88(s, 3H), 7.06(d, J=9.6Hz, 1H), 7.52(d, J=9.6Hz, 1H), 8.76(s, 2H), 10.55(s, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1650, 1480, 1280.

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·HCl·2.5H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%) C:47.08, H:5.29, N:9.94

計算値(%) C:47.11, H:5.39, N:9.99

実施例18

(±)-4-[ (3,5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル ] -7-メトキシ-3-[ (3-ピリジルメチル) アミノカルボニル ] メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物18)

実施例9で得られた化合物9(0.30g)および3-ピリジルメチルアミンを用い、実施例13と同様の方法により、化合物18(0.07g, 19%)を白色固体として得た。

融点 258~261°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 2.46(dd, 1H, J=10Hz, 14Hz), 2.82(dd, 1H, J=2Hz, 14Hz),

3. 95 (s, 3H), 4. 24-4. 15 (m, 1H), 4. 32 (dd, 1H, J=6Hz, 15Hz), 4. 46, 4. 32 (dd, 1H, J=6Hz, 15Hz), 4. 67 (t, 1H, J=9Hz), 4. 83 (dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 6. 65-6. 55 (m, 1H), 6. 85 (d, J=8Hz, 1H), 7. 26-7. 21 (m, 1H), 7. 37 (d, J=8Hz, 1H), 7. 65-7. 55 (m, 1H), 8. 57-8. 38 (m, 2H), 8. 56 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3310, 3224, 1662, 1645, 1489, 1284.

MASS (m/e) 486 ( $\text{M}^+-1$ )

#### 実施例 19

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 - メトキシ - 3 - [ (3 - ピリジル) アミノカルボニル ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 19)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0. 30g) および 3 - アミノピリジンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 19 (0. 18g, 51%) を白色固体として得た。

融点 267°C (分解)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2. 55 (dd, 1H, J=11Hz, 15 Hz), 3. 01 (dd, 1H, J=2Hz, 15Hz), 3. 94 (s, 3H), 4. 30-4. 21 (m, 1H), 4. 67 (t, 1H, J=9Hz), 4. 80 (dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 6. 87 (d, 1H, J=9Hz), 7. 24 (dd, 1H, J=5Hz, 8Hz), 7. 45 (d, 1H, J=9Hz), 8. 22-8. 10 (m, 2H), 8. 50 (d, 1H, J=2Hz), 8. 56 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300 (br), 1668, 1664, 1483, 1278

MASS (m/e) 472 ( $\text{M}^+-1$ )

#### 実施例 20

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 - メトキシ - 3 - [ (2 - ピリミジル) アミノカルボニル ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 20)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0. 30g) および 2 - アミノピリミジンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 19 (0. 11g, 31%) を白色固体として得た。

融点 259~261℃

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.82(dd, 1H, J=11Hz, 18Hz), 3.16-3.10(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.30-4.26(m, 1H), 4.38(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.65(t, 1H, J=9Hz), 7.05(d, J=9Hz, 1H), 7.14(t, 1H, J=5Hz), 7.48(d, J=9Hz, 1H), 8.61(d, J=5Hz, 2H), 8.72(s, 2H), 10.49(s, 1H), 10.60(s, 1H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 3200(br), 1668, 1579, 1488, 1278

MASS (m/e) 474 ( $M^+$ )

#### 実施例 2 1

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 - メトキシ - 3 - [ (4 - フェニル - 1 - ピペラジニル) カルボニル ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 2 1)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.30g) および 1 - フェニルピペラジンをを用い、実施例 1 3 と同様の方法により、化合物 2 1 (0.21g, 51%) を白色固体として得た。

融点 224℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.54(dd, 1H, J=11Hz, 16 Hz), 3.21-3.11(m, 5H), 3.75-3.57(m, 4H), 3.96(s, 3H), 4.36-4.26(m, 1H), 4.66(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.79(t, 1H, J=9Hz), 6.92-6.86(m, 4H), 7.31-7.25(m, 3H), 7.37(d, J=9Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 8.57(s, 2H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 3232, 1662, 1647, 1486, 1286

MASS (m/e) 542 ( $M^+ + 1$ )

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:59.83, H:4.82, N:10.20

計算値 (%) C:59.90, H:4.84, N:10.35

#### 実施例 2 2

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7

ーメトキシー 3- [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル) カルボニル] メチルー 2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 2 2)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.30g) および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用い、実施例 1 3 と同様の方法により、化合物 2 2 (0.32g, 84%) を白色固体として得た。

融点 211~213°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.63-2.51(m, 1H), 2.83(dt, 2H, J=6Hz, 5Hz), 3.22(d, J=16Hz, 1H), 3.92-3.60(m, 2H), 3.96(s, 3H), 4.37-4.28(m, 1H), 4.57(s, 1H), 4.82-4.61(m, 3H), 6.86(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 7.23-7.10(m, 4H), 7.38(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.76(s, 1H), 8.56(s, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3188, 1659, 1635, 1487, 1282

MASS (m/e) 511 (M<sup>+</sup>-1)

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:60.95, H:4.52, N:8.20

計算値 (%) C:60.67, H:4.58, N:8.00

### 実施例 2 3

(±) - 4 - [(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル] - 7-メトキシ-3-フェネチルオキシカルボニル) メチルー 2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 2 3)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.30g) およびフェネチルアルコールを用い、実施例 1 3 と同様の方法により、化合物 2 3 (0.07g, 57%) を白色固体として得た。

融点 194°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 2.50(dd, 1H, J=11Hz, 17Hz), 2.90(t, 2H, J=7Hz), 3.03(dd, 1H, J=2Hz, 17Hz), 3.95(s, 3H), 4.27(t, 2H, J=7Hz), 4.33-4.22(m, 1H), 4.46(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.64(t, 1H, J=9Hz), 6.86(d, 1H, J=9Hz), 7.31-7.17(m, 5H), 7.34(d,

$^1\text{H}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62 (s, 1H), 8.57 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3203, 1726, 1660, 1487, 1286

MASS ( $m/e$ ) 502 ( $M^+ + 1$ )

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2$ として

実測値 (%) C:59.89, H:4.42, N:5.59

計算値 (%) C:59.75, H:4.15, N:5.48

#### 実施例 24

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 -  
- メトキシ - 3 - [ (2 - ピリジルメチル) アミノカルボニル ] メチル - 2, 3 -  
- ジヒドロベンゾフラン (化合物 24)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.30g) および 2 - ピリジルメチルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 24 (0.21g, 56%) を白色固体として得た。

融点 255~258℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.35 (dd, 1H,  $J=11\text{Hz}$ , 15Hz), 2.79 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ , 15Hz),  
3.86 (s, 3H), 4.24-4.13 (m, 1H), 4.36 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.56  
(t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.04 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.47 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ),  
7.75 (dt, 1H,  $J=2\text{Hz}$ , 8Hz), 8.51-8.43 (m, 2H), 8.75 (s, 2H), 10.48 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3320, 1659, 1635, 1552, 1486, 1282

MASS ( $m/e$ ) 486 ( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2$ として

実測値 (%) C:56.69, H:4.14, N:11.50

計算値 (%) C:56.54, H:4.02, N:11.33

#### 実施例 25

(±) - 3 - (ベンジルアミノカルボニル) メチル - 4 - [ (3, 5 - ジクロ  
ロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベン

## ゾフラン (化合物 25)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.10g) およびベンジルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 25 (0.08g, 65%) を白色固体として得た。

融点 284~286℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.30 (dd, 1H,  $J=11\text{Hz}$ ,  $15\text{Hz}$ ), 2.76 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $15\text{Hz}$ ), 3.86 (s, 3H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.27 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.34 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.57 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.04 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.47 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.36 (t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.75 (s, 2H), 10.47 (brs, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3230, 1662, 1637, 1552, 1487, 1282.

MASS (m/e) 487 ( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$  として

実測値 (%) C: 59.27, H: 4.35, N: 8.64

計算値 (%) C: 59.54, H: 4.36, N: 8.55

## 実施例 26

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 - メトキシ - 3 - [ (4 - ピリジルメチル) アミノカルボニル ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 26)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) および 4 - ピリジルメチルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 24 (0.04g, 16%) を白色固体として得た。

融点 259~262℃ (分解)

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.36 (dd, 1H,  $J=11\text{Hz}$ ,  $16\text{Hz}$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ,  $16\text{Hz}$ ), 3.86 (s, 3H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.29 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.37 (dd, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.57 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.22 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.50-8.42 (m, 3H), 8.75 (s, 2H), 10.48 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3327, 3205, 1654, 1641, 1551, 1481, 1288.



MASS (m/e) 149

元素分析  $C_{23}H_{20}N_4O_4Cl_2$ として

実測値 (%) C:56.69, H:4.14, N:11.50

計算値 (%) C:56.39, H:4.00, N:11.39

#### 実施例 27

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 -  
メトキシ - 3 - (フェニルアミノカルボニル) メチル - 2, 3 - ジヒドロベン  
ゾフラン (化合物 27)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) およびアニリンを用い、実施例 13 と  
同様の方法により、化合物 27 (0.10g, 42%) を白色固体として得た。

融点 296~300°C (分解)

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.54-2.50(m, 1H), 2.93(dd, 1H, J=2Hz, 14Hz), 3.87(s,  
3H), 4.29-4.22(m, 1H), 4.43(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.63(t, 1H, J=9Hz), 7.07-6.98  
(m, 2H), 7.27(d, 1H, J=8Hz), 7.30(d, 1H, J=8Hz), 7.49(d, 1H, J=8Hz), 7.55(d, 2H,  
J=8Hz), 8.74(s, 2H), 9.90(s, 1H), 10.50(s, 1H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 3350, 3142, 1657, 1651, 1547, 1491, 1290

MASS (m/e) 471 ( $M^+-1$ ), 473 ( $M^++1$ )

元素分析  $C_{23}H_{19}N_3O_4Cl_2$ として

実測値 (%) C:58.49, H:4.05, N:8.90

計算値 (%) C:58.14, H:4.14, N:8.62

#### 実施例 28

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 7 -  
メトキシ - 3 - [ (4 - メトキシベンジル) アミノカルボニル ] メチル - 2,  
3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 28)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) および 4 - メトキシベンジルアミンを  
用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 28 (0.28g, 85%) を白色固体と

して得た。

融点 269~271°C

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 2.27(dd, 1H, J=15Hz, 11Hz), 2.74(dd, 1H, J=3Hz, 15Hz), 3.72(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.19(d, 2H, J=5Hz), 4.23-4.12(m, 1H), 4.33(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.56(t, 1H, J=9Hz), 6.87(d, 2H, J=9Hz), 7.03(d, 1H, J=8Hz), 7.16(d, 1H, J=9Hz), 7.46(d, 1H, J=8Hz), 8.27(t, 1H, J=6Hz), 8.74(s, 2H), 10.47(s, 1H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3210, 1659, 1643, 1514, 1487, 1290

MASS (m/e) 515 (M<sup>+</sup>), 517, 519

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:58.15, H:4.49, N:8.14

計算値 (%) C:57.97, H:4.51, N:8.03

#### 実施例 29

(±) - 4 - [ (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) アミノカルボニル ] - 3 - [ (4 - フルオロベンジル) アミノカルボニル ] メチル - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 29)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) および 4 - フルオロベンジルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 29 (0.13g, 51%) を白色固体として得た。

融点 287°C

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 2.28(dd, 1H, J=15Hz, 11Hz), 2.80(dd, 1H, J=3Hz, 15Hz), 3.85(s, 3H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.23(d, 2H, J=6Hz), 4.33(dd, 1H, J=3Hz, 9Hz), 4.55(t, 1H, J=9Hz), 7.02(d, 1H, J=9Hz), 7.12(t, 2H, J=9Hz), 7.29-7.23(m, 2H), 7.45(d, 1H, J=9Hz), 8.40(t, 1H, J=6Hz), 8.73(s, 2H), 10.45(s, 1H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3368, 3145, 1662, 1647, 1510, 1491, 1286.

MASS (m/e) 63

元素分析  $C_{24}H_{20}N_3O_4FCl_2$ として

実測値 (%) C:57.16, H:4.00, N:8.33

計算値 (%) C:57.20, H:4.99, N:8.33

### 実施例 30

(±) - 3 - [ (4-クロロベンジル) アミノカルボニル ] メチル - 4 -  
[ (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル ] - 7-メトキシ-2,  
3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 30)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) および 4-クロロベンジルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 30 (0.15g, 58%) を白色固体として得た。

融点 283~286℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 2.30 (dd, 1H, J=16Hz, 12Hz), 2.76 (dd, 1H, J=2Hz, 16Hz),  
3.34 (s, 3H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, J=6Hz), 4.34 (dd, 1H, J=3Hz, 9Hz),  
4.56 (t, 1H, J=9Hz), 7.04 (d, 1H, J=9Hz), 7.25 (d, 2H, J=8Hz), 7.37 (d, 2H, J=8Hz),  
7.47 (d, 1H, J=9Hz), 8.38 (t, 1H, J=6Hz), 8.75 (s, 2H), 10.48 (s, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3307, 3296, 1660, 1647, 1489, 1286.

MASS (m/e) 520 ( $M^+$ )

元素分析  $C_{24}H_{20}N_3O_4Cl_3$ として

実測値 (%) C:55.35, H:3.87, N:8.07

計算値 (%) C:55.22, H:3.77, N:7.98

### 実施例 31

(±) - 3 - [ (2-クロロベンジル) アミノカルボニル ] メチル - 4 -  
[ (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル ] - 7-メトキシ-2,  
3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 31)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.20g) および 2-クロロベンジルアミンを用い、実施例 13 と同様の方法により、化合物 31 (0.15g, 58%) を白色固体とし

て得た。

融点 288~289℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 2.36(dd, 1H, J=15Hz, 12Hz), 2.80(dd, 1H, J=3Hz, 16Hz), 3.86(s, 3H), 4.22-4.17(m, 1H), 4.38-4.30(m, 3H), 4.57(t, 1H, J=9Hz), 7.39(d, 1H, J=8Hz), 7.31-7.27(m, 3H), 7.43-7.42(m, 1H), 7.47(d, 1H, J=8Hz), 8.35(brs, 1H), 8.74(s, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3350, 1660, 1651, 1547, 1493, 1286

MASS (m/e) 519 (M<sup>+</sup>-1), 521 (M<sup>+</sup>+1)

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>として

実測値 (%) C:55.35, H:3.87, N:8.07

計算値 (%) C:55.42, H:3.86, N:8.02

### 実施例 3 2

(±)-4-[ (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル ] -3-[ (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル ] メチルー7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 3 2)

実施例 9 で得られた化合物 9 (0.30g) および 4-アミノ-3, 5-ジクロロピリジンを用い、実施例 1 3 と同様の方法により、化合物 3 2 (0.06g, 17%) を白色固体として得た。

融点 300℃以上

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 2.61-2.55(m, 1H), 3.07-3.01(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.28-4.25(m, 1H), 4.40(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 4.55(t, 1H, J=8Hz), 7.07(d, 1H, J=9Hz), 7.50(d, 1H, J=9Hz), 8.68(s, 2H), 8.75(s, 2H), 10.32(brs, 2H), 10.52(brs, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3260(br), 1684, 1653, 1487, 1282

MASS (m/e) 542 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:48.73, H:2.97, N:10.33

計算値 (%) C: 48.53, H: 2.91, N: 10.12

### 実施例 3 3

4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 7 - メトキシベンゾフラン (化合物 3 3)

参考例 2 9 で得られた化合物 II a c (0.22g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 3 (0.27g, 68%) を白色固体として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.05 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.77 (s, 2 H), 10.5 (s, 1H)

MASS (m/e) 336 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1650, 1490, 1280

元素分析  $C_{15}H_{10}N_2O_3Cl_2$  として

実測値 (%) C: 53.31, H: 2.85, N: 8.06

計算値 (%) C: 53.44, H: 2.99, N: 8.31

### 実施例 3 4

2 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イルアミノカルボニル) - 7 - メトキシベンゾフラン (化合物 3 4)

参考例 2 8 で得られた化合物 II a b (0.26g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 4 (0.10g, 23.9%) を白色固体として得た。

融点 246~250°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 4.10 (s, 3H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 10.7 (s, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2240, 1650, 1490, 1280.

MASS (m/z) 362 ( $M^+$ ).

元素分析  $C_{16}H_9Cl_2N_3O_3$  として

実測値 (%) C: 53.31, H: 2.30, N: 11.30

計算値 (%) C: 53.06, H: 2.50, N: 11.60

## 実施例 3 5

2-ベンゾイル-4-[(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル]-7-メトキシベンゾフラン (化合物 3 5)

実施例 3 4 で得られた化合物 3 4 (0.46g) を、テトラヒドロフランに懸濁し、0℃攪拌下、1.0M フェニルマグネシウムブロマイド (28.2g) を滴下し、徐々に室温まで昇温して3時間攪拌した。0℃で塩酸水を加え、1時間攪拌後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、さらにエタノールより再結晶し、化合物 3 5

(0.38g, 67.3%) を無色固体として得た。

融点 217℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 4.11 (s, 3H), 7.37 (d, 1H, J=8Hz), 7.61 (d, 1H, J=7Hz), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=7Hz), 7.97 (s, 3H), 8.01 (s, 3H), 8.14 (d, 1H, J=8Hz), 8.76 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3307 (br), 1647, 1487, 1286, 1271.

MASS (m/e) 441 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:59.88, H:3.20, N:6.35

計算値 (%) C:59.80, H:3.18, N:6.28

## 実施例 3 6

2-ブチル-4-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イルアミノカルボニル)-7-メトキシベンゾフラン (化合物 3 6)

参考例 3 0 で得られた化合物 II a d (0.47g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 6 (0.25g, 34%) を白色固体として得た。

融点 160~164℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 0.92 (t, J=8Hz, 3H), 1.28-1.47 (m, 2H),

1. 59-1. 78 (m, 2H), 2. 80

(t, J=7Hz, 2H), 4. 01 (s, 3H), 7. 00 (s, 1H), 7. 04 (d, J=8Hz, 1H), 7. 92 (d, J=8Hz, 1H), 8. 75 (s, 2H), 10. 4 (s, 1H).

MASS (m/e) 392 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1658, 1490, 1285.

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  として

実測値 (%) C: 58. 08, H: 4. 68, N: 7. 06

計算値 (%) C: 58. 03, H: 4. 61, N: 7. 12

### 実施例 3 7

2-ベンジル-4-[(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) アミノカルボニル]-7-メトキシベンゾフラン (化合物 3 7)

参考例 3 3 で得られた化合物 II a g (0. 30g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 7 (0. 25g, 77%) を得た。

融点 141~142°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 4. 17 (s, 2H), 4. 41 (s, 3H), 6. 43 (s, 1H), 7. 25 (d, 1H, J=8Hz), 7. 64-7. 29 (m, 5H), 8. 07 (d, 1H, J=8Hz), 8. 91 (s, 2H), 9. 97 (brs, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3298 (br), 1674, 1547, 1491, 1477, 1271

MASS (m/e) 306 ( $M^+$ )

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$  として

実測値 (%) C: 61. 84, H: 3. 77, N: 6. 56

計算値 (%) C: 61. 79, H: 3. 75, N: 6. 48

### 実施例 3 8

4-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-2-(4-ピリジル) ベンゾフラン (化合物 3 8)

参考例 3 1 で得られた化合物 II a e (0. 21g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 3 8 (0. 141g, 50. 1%) を白色固体として得た。

融点 289~290°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.10 (s, 3H), 7.20 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.07 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.69 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.80 (s, 2H), 10.58 (bs, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300 (br), 1650, 1490, 1460, 1290.

MASS (m/e) 417, 415, 413 ( $M^+$ ), 253, 252.

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$  として

実測値 (%) C: 57.74, H: 3.15, N: 9.91.

計算値 (%) C: 57.97, H: 3.16, N: 10.15.

### 実施例 39

7-メトキシ-2-(4-ピリジル)-4-(4-ピリジルアミノカルボニル)ベンゾフラン・2塩酸塩 (化合物 39)

参考例 31 で得られた化合物 II a e (3.0g) を用い、実施例 6 と同様の方法により、7-メトキシ-2-(4-ピリジル)-4-(4-ピリジルアミノカルボニル)ベンゾフラン (1.45g, 42.8%) を白色固体として得た。これを実施例 17 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 39 を得た。

融点 214~217°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.11 (s, 3H), 7.29 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 8.39 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.52 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.80 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.96 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 12.05 (bs, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400 (br), 1685, 1635, 1610, 1505, 1270.

MASS (m/e) 345 ( $M^+$ ), 252.

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 50.87, H: 4.78, N: 8.76.

計算値 (%) C: 50.86, H: 4.91, N: 8.90.

### 実施例 40

4-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-7-メトキシ-



## 2 - (2 - ピリジル) ベンゾフラン (化合物 4 0)

参考例 3 2 で得られた化合物 II a f (0.40g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 4 0 (0.162g, 29.9%) を白色固体として得た。

融点 263~264°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.12 (s, 3H), 7.20 (d, J=9Hz, 1H), 7.44 (ddd, J=2Hz, 5Hz, 7Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (dd, 2Hz, 8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7Hz, 8Hz, 1H), 8.02 (d, J=9Hz, 1H), 8.70 (d, J=5Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 10.55 (bs, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3200 (br), 1650, 1590, 1500, 1290, 1280.

MASS (m/e) 417, 415, 413 ( $M^+$ ), 252.

元素分析  $C_{20}H_{13}N_3O_3Cl_2 \cdot 0.1H_2O$  として

実測値 (%) C:57.66, H:3.06, N:9.91.

計算値 (%) C:57.74, H:3.20, N:10.10.

## 実施例 4 1

7 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 4 - (4 - ピリジルアミノカルボニル) ベンゾフラン・2 塩酸塩 (化合物 4 1)

参考例 3 2 で得られた化合物 II a f (4.87g) を用い、実施例 6 と同様の方法により、7 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 4 - (4 - ピリジルアミノカルボニル) ベンゾフラン (4.24g, 77.1%) を白色固体として得た。これを実施例 1 7 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 4 1 を得た。

融点 251~254°C

NMR (DMSO- $d_6$ /D $_2$ O,  $\delta$ , ppm) 4.17 (s, 3H), 7.13 (d, J=9Hz, 1H), 7.58 (dd, J=5Hz, 7Hz, 1H), 7.9-8.1 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (d, J=9Hz, 1H), 8.29 (d, J=7Hz, 2H), 8.64 (d, J=7Hz, 2H), 8.66 (d, J=5Hz, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3400 (br), 1685, 1625, 1610, 1505, 1280.

MASS (m/e) 345 ( $M^+$ ), 252.

元素分析  $C_{20}H_{15}N_3O_3 \cdot 2.0HCl \cdot 1.9H_2O$  として

実測値 (%) C:52.99, H:4.30, N:9.10.

計算値 (%) C:53.09, H:4.63, N:9.29.

#### 実施例 4 2

4 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 7 - メトキシ - 3 - フェニルベンゾフラン (化合物 4 2)

参考例 3 4 で得られた化合物 II a h (0.29g) を用い、実施例 1 と同様な方法により、化合物 4 2 (0.34g, 76%) を白色結晶として得た。

融点 177~179℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 4.12(s, 3H), 6.95(d, J=9Hz, 1H), 7.17-7.43(m, 5H), 7.76(s, 1H), 7.89(d, J=9Hz, 1H), 8.44(s, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1495, 1669, 1402, 1279.

MASS (m/e) 412 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:60.99, H:3.40, N:6.56

計算値 (%) C:61.03, H:3.41, N:6.78

#### 実施例 4 3

3 - エトキシカルボニルメチル - 4 - [(3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル)アミノカルボニル] - 7 - メトキシベンゾフラン (化合物 4 3)

参考例 3 5 で得られた化合物 II a i (0.80g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 4 3 (0.47g, 39%) を白色固体として得た。

融点 216~218℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.10(t, J=7Hz, 3H), 3.91(s, 2H), 4.00(q, J=7Hz, 2H), 4.08(s, 3H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.71(d, J=8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 8.56(s, 2H).

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

実測値 (%) C:54.01, H:3.75, N:6.45

計算値 (%) C:53.92, H:3.81, N:6.62

#### 実施例 4 4

3-カルボキシメチル-4-[(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)アミノカルボニル]-7-メトキシベンゾフラン (化合物 4 4)

実施例 4 3 で得られた化合物 4 3 (0.64g) を用いて実施例 9 と同様の方法により、化合物 4 4 (0.27g, 47%) を白色固体として得た。

融点 270~278℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 3.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.09 (d, J=9Hz, 1H), 7.77 (d, J=9Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 10.6-10.7 (brs, 1H), 12.0-12.1 (brs, 1H).

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

実測値 (%) C:51.38, H:2.95, N:6.92

計算値 (%) C:51.67, H:3.06, N:7.09

#### 実施例 4 5

4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 4 5)

(工程 A) (±)-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 4 5 a)

アルゴン雰囲気下、3,5-ジクロロ-4-メチルピリジン (1.4g) の THF 溶液 (20ml) を -78℃ に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M)

(6.3ml) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。参考例 1 で得られる化合物 II a (2.0g) の THF 溶液 (10ml) をゆっくりと滴下し、-78℃ で 2 時間、次いで 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、化合物 4 5 a (3.3g, 93.4%) を無色結晶として得た。

融点 100~104℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.30(s, 3H), 1.38(s, 3H), 2.77(d, J=15.8Hz, 1H), 3.04(d, J=15.8Hz, 1H), 3.04-3.11(m, 1H), 3.24-3.32(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.82-4.89(m, 1H), 5.41(d, J=3.96Hz, 1H), 6.76(s, 2H), 8.55(s, 2H).

MASS (m/e) 369, 367 (M<sup>+</sup>), 207

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3396(br), 1625, 1507

(工程B) (化合物45)

アルゴン雰囲気下、工程Aで得られた化合物45a (3.0g) の塩化メチレン溶液 (80ml) を-78℃に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.0ml) およびトリエチルシラン (3.9ml) を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、化合物45 (1.57g, 54.7%) を無色結晶として得た。

融点 128~133℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.38(s, 6H), 2.68(t, J=7.25Hz, 2H), 2.91(s, 2H), 3.07(t, J=7.26Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 6.54(d, J=8.25Hz, 1H), 6.72(d, J=8.25Hz, 1H), 8.58(s, 2H).

MASS (m/e) 353, 351 (M<sup>+</sup>), 191

IR(cm<sup>-1</sup>) 1623, 1593, 1499.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:61.37, H:5.41, N:3.92

計算値 (%) C:61.37, H:5.44, N:3.98

実施例46

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物46)

(工程A) 4-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物46a)

アルゴン雰囲気下、4-メチルピリジン(0.78ml)のTHF溶液(35ml)を-78℃に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液(1.69M)(5.17ml)を滴下し、同温度で1時間攪拌した。参考例1で得られる化合物IIa(1.5g)のTHF溶液(35ml)をゆっくりと滴下し、-78℃で2時間、次いで0℃で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物46a(1.17g, 53.8%)を無色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.29(s, 3H), 1.35(s, 3H), 2.75(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 2.81-2.94(m, 2H), 2.94(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 4.68(m, 1H), 5.27(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 6.76(s, 2H), 7.12(d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 8.39(d,  $J=5.9$ Hz, 2H).

MASS( $m/z$ ) 299 ( $M^+$ ), 207.

(工程B) (化合物46)

アルゴン雰囲気下、工程Aで得られた化合物46a(0.2g)の塩化メチレン溶液(7ml)を-78℃に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.17ml)およびトリエチルシラン(0.33ml)を順次加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物46(0.11g, 58.1%)を無色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.35(s, 6H), 2.70-2.82(m, 4H), 2.83(s, 2H), 3.70(s, 3H), 6.58(d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.71(d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19(d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 8.43(d,  $J=5.9$ Hz, 2H)

IR( $cm^{-1}$ ) 1602, 1511, 1505, 1440.

MASS(m/z) 283 ( $M^+$ ), 191.

元素分析  $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot 0.3H_2O$ として

実測値 (%) C: 74.87, H: 7.54, N: 4.85

計算値 (%) C: 75.03, H: 7.44, N: 4.89

#### 実施例 47

(±) 7-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-メトキシ-4-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 47)

(工程 A) (±) -4-[1-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 47a)

アルゴン雰囲気下、4-メチルピリジン (0.83ml) の THF (50ml) 溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M) (5.0ml) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。参考例 36 で得られる化合物 II a j (2.0g) の THF (20ml) 溶液を滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製することにより、化合物 47a (0.87g, 32.5%) を黄褐色結晶として得た。

融点  $78\sim 81^{\circ}\text{C}$

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.14(s, 3H), 1.19(s, 3H), 2.39(d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.67(d,  $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 3.51(s, 2H), 3.72(s, 3H), 5.70(s, 1H), 6.74(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 6.92(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.15-7.19(m, 5H), 8.23(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500-3000(br), 1606, 1506, 1446, 1427.

MASS(m/z) 375 ( $M^+$ ), 283.

## (工程B) (化合物47)

アルゴン雰囲気下、工程Aで得られた化合物47a (0.4g) の塩化メチレン (3ml) 溶液を-78℃に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.3ml) およびトリエチルシラン (0.52ml) を順次加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、化合物47 (0.27g, 56.7%) を黄褐色油状物として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> ; δ, ppm) 1.23(s, 3H), 1.30(s, 3H), 2.75(s, 2H), 3.30-3.34(m, 2H), 3.68(s, 3H), 4.22(t, J=8.3Hz, 1H), 6.74(d, J=8.6Hz, 1H), 6.81(d, J=8.6Hz, 1H), 7.13(d, J=5.9Hz, 2H), 7.15-7.26(m, 5H), 8.34(d, J=5.9Hz, 2H).

IR(cm<sup>-1</sup>) 1622, 1598, 1503, 1435.

MASS(m/z) 359 (M<sup>+</sup>), 267.

## 実施例48

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-(4-ピリジルチオメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物48)

(工程A) 4-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物48a)

水素化リチウムアルミニウム (0.52g) のエーテル (20ml) 懸濁液に参考例1で得られる化合物IIa (4.0g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷にあけ、1N塩酸 (10ml) を滴下してpH=3に調整した。エーテル層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=60/1) で精製することにより、化合物48a (0.32g, 79.2%) を無色油状物として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub> ; δ, ppm) 1.40(s, 6H), 2.97(s, 2H), 3.71(s, 3H), 4.33(d, J=5.6Hz,

2H), 4.91 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H).

MASS (m/z) 208 ( $M^+$ ).

(工程B) (化合物48)

工程Aで得られた化合物48a (2.0g) を塩化メチレン (100ml) に溶解し、0℃でジイソプロピルエチルアミン (5.0ml) およびメタンスルホニルクロリド (0.8ml) を加え、室温で1時間攪拌した。同温度で反応液に4-メルカプトピリジン (1.4g) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、化合物48 (1.4g, 48.3%) を無色結晶として得た。

融点 109~113℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.41 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=6.4Hz, 2H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1572, 1506, 1450, 1439.

MASS (m/z) 301 ( $M^+$ ), 191.

元素分析  $C_{17}H_{19}NO_2S \cdot 0.1H_2O$ として

実測値 (%) C:67.34, H:6.38, N:4.62

計算値 (%) C:67.30, H:6.45, N:4.93

実施例49

(±)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-[1-フェニル-1-(4-ピリジルチオ)メチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物49)

参考例36工程Aで得られる化合物IIaj-a (0.22g) を用い、実施例48工程Bと同様の方法により、化合物49 (0.20g, 68.2%) を淡黄色油状物として得た。



NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.90 (d,  $J=15.3$ Hz, 1H), 3.13 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.77 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=7.0$ Hz, 2H), 7.26-7.48 (m, 5H), 8.30 (d,  $J=6.9$ Hz, 2H).  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1600, 1574, 1506, 1439.

#### 実施例 50

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン・メタンスルホン酸塩 (化合物 50)

(工程A) (±)-4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 50a)

参考例2で得られる化合物IIb (9.0g) から、実施例45工程Aと同様の方法により、化合物 50a (7.8g, 51.1%) を淡黄色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.77 (t,  $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 1.54-1.58 (m, 2H), 1.64 (q,  $J=7.4$ Hz, 2H), 2.73 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.00 (d,  $J=16.3$ Hz, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.86-4.91 (m, 1H), 5.40 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 8.54 (s, 2H).

MASS ( $m/e$ ) 397, 395 ( $M^+$ ), 235.

(工程B) (化合物 50)

工程Aで得られた化合物 50a (4.6g) から、実施例45工程Bと同様の方法により、4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (2.6g, 59.6%) を無色油状物として得た。得られた無色油状物をジエチルエーテルに溶解し、メタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、化合物 50 を得た。

融点 87~90℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.83 (t,  $d=7.4$ Hz, 6H), 1.64 (q,  $d=7.4$ Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.70 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 3.08 (t,  $J=8.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.50 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 2H).

MASS (m/e) 381, 379 ( $M^+$ ), 219.

IR ( $cm^{-1}$ ) 2600-2200 (br), 1506.

元素分析  $C_{20}H_{23}Cl_2NO_2 \cdot CH_3SO_3H$ として

実測値 (%) C:46.39, H:5.54, N:2.41

計算値 (%) C:46.15, H:5.46, N:2.45

MASS (m/z) 377 ( $M^+$ ), 267.

#### 実施例 5 1

2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 5 1)

(工程 A) (±)-2, 2-ジエチル-4-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 5 1 a)

a) 参考例 2 で得られる化合物 II b (20g) を用い、実施例 4 6 工程 A と同様の方法により、化合物 5 1 a (27.6g, 98.7%) を無色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 0.74-0.86 (m, 6H), 1.51-1.66 (m, 4H), 2.71 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 2.79-2.96 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 5.27 (d,  $J=4.45$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 8.39 (d,  $J=5.9$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 327 ( $M^+$ ), 235.

(工程 B) (化合物 5 1)

工程 A で得られた化合物 5 1 a (23g) を用い、実施例 4 6 工程 B と同様の方法により、2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (8.46g, 38.6%) を無色油状物として得た。得られた無色油状物を酢酸エチルに溶解し、塩酸-酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、化合物 5 1 を得た。

融点 189~192°C

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 0.83(t, J=7.4Hz, 6H), 1.63(q, J=7.4Hz, 4H), 2.84(t, J=6.9Hz, 2H), 2.87(s, 2H), 3.13(t, J=6.9Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 6.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.89(d, J=6.4Hz, 2H), 8.80(d, J=6.4Hz, 2H).

MASS (m/e) 312( $M^+$ ), 220.

IR( $cm^{-1}$ ) 2970, 1635, 1593, 1508.

元素分析  $C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ として

実測値(%) C:69.06, H:7.69, N:4.00

計算値(%) C:69.05, H:7.53, N:4.03.

#### 実施例 5 2

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン]・メタンスルホン酸塩(化合物 5 2)

(工程 A) (±)-4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン](化合物 5 2 a)

参考例 3 で得られた化合物 II c (8.0g) を用い、実施例 4 5 工程 A と同様の方法により、化合物 5 2 a (7.0g, 51.4%) を無色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.57-1.91(m, 8H), 2.93(d, J=16.2Hz, 1H), 3.06-3.13(m, 1H), 3.20(d, J=16.2Hz, 1H), 3.24-3.30(m, 1H), 3.32(s, 3H), 4.84-4.90(m, 1H), 5.40(d, J=3.6Hz, 1H), 6.74(s, 2H), 8.54(s, 2H).

MASS (m/e) 395, 393( $M^+$ ).

(工程 B) (化合物 5 2)

工程 A で得られた化合物 5 2 a (2.8g) を用い、実施例 4 5 工程 B と同様の方法により、4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン]

(1.1g, 40%) を淡黄色油状物として得た。得られた無色油状物をジエチルエーテルに溶解し、メタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、化合物 5 2 を得た。

融点 130~133℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.67-1.91 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.69 (t,  $J=7.3$ Hz, 2H), 3.4-3.09 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.54 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 8.58 (s, 2H).

MASS (m/e) 379, 377 ( $M^+$ ) 217.

IR ( $cm^{-1}$ ) 2950 (br), 1621, 1595, 1506.

元素分析  $C_{20}H_{21}Cl_2NO_2 \cdot CH_3SO_3H$ として

実測値 (%) C: 53.09, H: 5.42, N: 2.92

計算値 (%) C: 53.17, H: 5.31, N: 2.95

### 実施例 5 3

7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]・塩酸塩 (化合物 5 3)

(工程 A) (±)-4-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 5 3 a)

参考例 3 で得られる化合物 II c (3.3g) を用い、実施例 4 6 工程 A と同様の方法により、化合物 5 3 a (1.3g, 29%) を無色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.59-1.88 (m, 8H), 2.78-2.96 (m, 3H), 3.10 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.70 (q,  $J=4.3$ Hz, 1H), 5.26 (d,  $J=4.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.13 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H), 8.40 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H).

MASS (m/z) 325 ( $M^+$ ), 233.

(工程 B) (化合物 5 3)

工程 A で得られた化合物 5 3 a (0.5g) を用い、実施例 4 6 工程 B と同様の方

法により、7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (0.037g, 7.8%) を無色油状物として得た。得られた無色油状物を酢酸エチルに溶解し、塩酸-酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、化合物53を得た。

融点 167~169℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.68-1.79(m, 6H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.83(t,  $J=7.9$ Hz, 2H), 3.08(s, 2H), 3.11(t,  $J=7.9$ Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 6.56(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86(d,  $J=6.4$ Hz, 2H), 8.78(d,  $J=6.9$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 309( $M^+$ ), 217.

IR( $cm^{-1}$ ) 1635, 1507.

元素分析  $C_{20}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$ として

実測値 (%) C:68.48, H:6.97, N:3.91

計算値 (%) C:68.39, H:7.06, N:3.99

#### 実施例54

4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン]・メタンスルホン酸塩 (化合物54)

(工程A) (±)-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン] (化合物54a)

参考例4で得られた化合物II d (6.0g) を用い、実施例45工程Aと同様の方法により、化合物54a (9.3g, 85%) を無色油状物として得た。

融点 104~108℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.41(brs, 5H), 1.48-1.60(m, 5H), 2.66(d,  $J=15.7$ Hz, 1H), 2.98(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.06-3.13(m, 1H), 3.25-3.30(m, 1H), 3.73(s, 3H),

4. 84-4. 90 (m, 1H), 5. 41 (d,  $J=3.9$ Hz, 1H), 6. 74 (s, 2H), 8. 54 (s, 2H).

MASS (m/e) 409, 407 ( $M^+$ ), 247.

(工程B) (化合物54)

工程Aで得られた化合物54a (5.5g) を用い、実施例45工程Bと同様の方法により、4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) エチル]-7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン]

(2.7g, 51%) を淡黄色油状物として得た。得られた無色油状物をジエチルエーテルに溶解し、メタンスルホン酸を加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、化合物54を得た。

融点 91~94°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1. 42 (brs, 4H), 1. 53-1. 65 (m, 6H), 1. 42 (s, 3H), 2. 70 (t,  $J=8.4$ Hz, 1H), 2. 84 (s, 2H), 3. 08 (t,  $J=8.4$ Hz, 1H), 3. 72 (s, 3H), 6. 53 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6. 71 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 8. 58 (s, 2H).

MASS (m/e) 393, 391 ( $M^+$ ), 231.

IR( $cm^{-1}$ ) 2930 (br), 1506.

元素分析  $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2 \cdot 1.5CH_3SO_3H$ として

実測値 (%) C: 50. 65, H: 5. 53, N: 2. 55

計算値 (%) C: 50. 37, H: 5. 45, N: 2. 61

実施例55

7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル) エチル]-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン]・塩酸塩(化合物55)

(工程A) (±)-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル) エチル]-7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン] (化合物55a)

参考例4で得られる化合物II d (50g) を用い、実施例46工程Aと同様の方法により、化合物55a (64.3g, 93.3%) を無色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.40-1.76(m, 10H), 2.65(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 2.77-2.96(m, 3H), 3.72(s, 3H), 4.66-4.73(m, 1H), 5.25(d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 7.11(dd,  $J=1.5, 4.5$ Hz, 2H), 8.38(dd,  $J=1.5, 4.5$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 339(M<sup>+</sup>).

(工程B) (化合物55)

工程Aで得られた化合物55a (30g) を用い、実施例46工程Bと同様の方法により、7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン] (5.6g, 20%) を無色油状物として得た。得られた無色油状物を酢酸エチルに溶解し、塩酸-酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、化合物55を得た。

融点 176~179°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.43-1.53(m, 4H), 1.58-1.64(m, 6H), 2.81-2.85(m, 4H), 3.13(t,  $J=7.9$ Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 6.55(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89(d,  $J=6.4$ Hz, 2H), 8.81(d,  $J=6.9$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 323(M<sup>+</sup>), 231.

IR( $cm^{-1}$ ) 1634, 1506, 1437.

元素分析  $C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ として

実測値 (%) C:69.97, H:7.42, N:3.81

計算値 (%) C:70.08, H:7.28, N:3.89.

実施例56

(±)-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物56)

(工程A) 4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物56a) (ジアステレオマー混合物)

アルゴン雰囲気下、3, 5-ジクロロ-4-メチルピリジン (1.1g) のTHF溶液 (25ml) を-78℃に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M) (4.9ml) を滴下し、同温度で1時間攪拌した。参考例5で得られる化合物IIe (1.5g) のTHF溶液 (25ml) をゆっくりと滴下し、-78℃で1時間、次いで0℃で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製することにより、化合物56a (2.35g, 85.0%) を無色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) (主生成物) 1.22 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 3.10 (d,  $J=4.95\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.13-4.14 (m, 1H), 4.34 (t,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 5.39 (d,  $J=5.28\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=8.35\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (s, 2H). (副生生物) 1.22 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 3.05 (d,  $J=4.95\text{Hz}$ , 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.17 (m, 1H), 4.44 (t,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 5.28 (d,  $J=4.29\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 8.31 (s, 2H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1625, 1507, 1439.

MASS ( $m/z$ ) 355 ( $M^++2$ ), 353, 191.

#### (工程B) (化合物56)

アルゴン雰囲気下、工程Aで得られた化合物56a (1.0g) の塩化メチレン溶液 (28ml) を-78℃に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.69ml) およびトリエチルシラン (1.35ml) を順次加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) で精製することにより、化合物56 (0.62g, 64.9%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.23 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.46-3.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.48 (t,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H),



6. 63 (d,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 6. 78 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 8. 61 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1623, 1510, 1451, 1434.

MASS ( $m/z$ ) 339 ( $M^{+}+2$ ), 337 ( $M^{+}$ ), 177.

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ として

実測値 (%) C:60. 37, H:5. 07, N:4. 14

計算値 (%) C:60. 48, H:5. 26, N:4. 03

#### 実施例 5 7

(±) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 5 7)

(工程 A) 4 - [ 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 5 7 a) (ジアステレオマー混合物)

アルゴン雰囲気下、4 - メチルピリジン (0. 66ml) の THF 溶液 (25ml) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1. 69M) (4. 9ml) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。参考例 5 で得られる化合物 II e (1. 5g) の THF 溶液 (25ml) をゆっくりと滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間、次いで  $0^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 5 0 / 1) で精製することにより、化合物 5 7 a (1. 64g, 73. 6%) を無色結晶として得た。

融点  $96\sim 100^{\circ}\text{C}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ;  $\delta$ , ppm) (主生成物) 1. 18 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 2. 83-2. 97 (m, 2H), 3. 74 (s, 3H), 4. 10-4. 18 (m, 1H), 4. 31 (t,  $J=8.54\text{Hz}$ , 1H), 4. 73-4. 84 (m, 1H), 5. 25 (d,  $J=4.62\text{Hz}$ , 1H), 6. 81-6. 94 (m, 2H), 7. 16 (d,  $J=4.62\text{Hz}$ , 2H), 8. 41 (d,  $J=4.62\text{Hz}$ , 2H). (副生成物) 1. 10 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 2. 83-2. 97 (m, 2H), 3. 74 (s, 3H), 4. 10-4. 18 (m, 1H), 4. 44 (t,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 4. 73-4. 84 (m, 1H), 5. 31 (d,  $J=4.62\text{Hz}$ , 1H),

6. 81-6. 94 (m, 2H), 7. 23 (d,  $J=4.61\text{Hz}$ , 2H), 7. 43 (d,  $J=4.61\text{Hz}$ , 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1609, 1508, 1432.

MASS ( $m/z$ ) 285 ( $M^+$ ), 193.

(工程 B) (化合物 5 7)

アルゴン雰囲気下、工程 A で得られた化合物 5 7 a (0. 6g) の塩化メチレン溶液 (17ml) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0. 42ml) およびトリエチルシラン (0. 8ml) を順次加え、 $0^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製することにより、化合物 5 7 (0. 042g, 9. 1%) を淡黄色油状物として得た。

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1. 16 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 2. 76-2. 92 (m, 4H), 3. 40-3. 47 (m, 1H), 3. 72 (s, 3H), 4. 11-4. 16 (m, 1H), 4. 44 (t,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 6. 66 (d,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 6. 76 (d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 1H), 7. 26 (d,  $J=4.95\text{Hz}$ , 2H), 8. 46 (brs, 2H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1602, 1510, 1435.

MASS ( $m/z$ ) 269 ( $M^+$ ), 177.

#### 実施例 5 8

7-メトキシ-3-メチル-4-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 5 8) (ジアステレオマー混合物)

(工程 A) 4-[1-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-3-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 5 8 a) (ジアステレオマー混合物)

アルゴン雰囲気下、4-メチルピリジン (0. 83ml) の THF (50ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1. 69M) (5. 0ml) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。参考例 3 7 で得られる化合物 II a k (2. 0g) の THF (20ml)

溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物58aの粗生成物(0.87g)を黄褐色結晶として得た。このものは精製することなく次の工程に使用した。

(工程B) (化合物58)

アルゴン雰囲気下、工程Aで得られた化合物58a(0.4g)の塩化メチレン(3ml)溶液を-78℃に冷却した後、三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.3ml)およびトリエチルシラン(0.52ml)を順次加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製することにより、化合物58(ジアステレオマー混合物)(0.27g, 56.7%)を淡黄色結晶として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) (主生成物) 0.61(d, J=6.93Hz, 3H), 3.23-3.33(m, 1H), 3.42(d, J=2.53Hz, 1H), 3.53(d, J=2.54Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.97-3.99(m, 2H), 5.78(m, 1H), 6.77-6.86(m, 4H), 7.15-7.32(m, 5H), 8.24-8.26(m, 2H). (副生成物) 0.77(d, J=6.93Hz, 3H), 3.27-3.55(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.97-3.99(m, 2H), 5.74(m, 1H), 6.77-6.86(m, 4H), 7.15-7.32(m, 5H), 8.21-8.26(m, 2H).

IR(cm<sup>-1</sup>) 1605, 1506, 1447.

MASS(m/z) 345(M<sup>+</sup>).

実施例59

(±)-7-メトキシ-3-メチル-4-(4-ピリジルチオメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物59)

(工程A) (±)-4-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物59a)

参考例5で得られる化合物IIe(7.0g)を用い、実施例48工程Aと同様の方

法により、化合物 5 9 a (6.0g, 85.0%) を無色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.19(d, J=6.93Hz, 3H), 3.53-3.59(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.14(dd, J=8.75Hz, 4.29Hz, 1H), 4.37-4.52(m, 3H), 4.99(t, J=5.61Hz, 1H), 6.77(s, 2H).

MASS (m/z) 194( $M^+$ ).

(工程 B) (化合物 5 9)

工程 A で得られた化合物 5 9 a (1.5g) を用い、実施例 4 8 工程 B と同様の方法により、化合物 5 9 (1.5g, 68%) を無色結晶として得た。

融点 110~112°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.25(d, J=6.93Hz, 3H), 3.62-3.69(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.18(dd, J=3.96Hz, 8.74Hz, 1H), 4.30(s, 2H), 4.53(t, J=8.58Hz, 1H), 6.79(d, J=8.25Hz, 1H), 6.85(d, J=8.25Hz, 1H), 7.32(d, J=5.94Hz, 2H), 8.38(d, J=5.94Hz, 2H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1618, 1575, 1506, 1439.

MASS(m/z) 287( $M^+$ ), 177.

元素分析  $C_{16}H_{17}NO_2S$  として

実測値 (%) C:66.87, H:5.96, N:4.87

計算値 (%) C:66.94, H:5.92, N:5.08

実施例 6 0

(±) -7-メトキシ-3-メチル-4-[1-フェニル-1-(4-ピリジルチオ)メチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 6 0 A, B)

参考例 3 7 工程 A で得られた化合物 II a k - a (2.6g) を用い、実施例 4 8 工程 B と同様の方法により、化合物 6 0 A および 6 0 B [6 0 A (0.11g, 3.1%), 6 0 B (0.19g, 5.4%)] をそれぞれ無色結晶として得た。

化合物 6 0 A

融点 59~62°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.31 (d,  $J=6.93$ Hz, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.20 (dd,  $J=3.63$ Hz, 8.75Hz, 1H), 4.47 (t,  $J=8.58$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.82 (d,  $J=8.58$ Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=8.24$ Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=5.94$ Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.31 (d,  $J=6.27$ Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1620, 1572, 1504, 1433.

MASS ( $m/z$ ) 363 ( $M^+$ ), 253.

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:70.94, H:5.95, N:3.76

計算値 (%) C:70.85, H:5.84, N:3.85

化合物 60B

融点  $84\sim 85^\circ\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.02 (d,  $J=6.93$ Hz, 3H), 3.65-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.19 (dd,  $J=2.97$ Hz, 8.91Hz, 1H), 4.52 (t,  $J=8.58$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.84 (d,  $J=8.58$ Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.25$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=6.27$ Hz, 2H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H), 8.29 (d,  $J=5.94$ Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1619, 1569, 1506, 1437.

MASS ( $m/z$ ) 363 ( $M^+$ ), 253.

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:71.99, H:5.88, N:3.82

計算値 (%) C:71.95, H:5.79, N:3.90

実施例 61

( $\pm$ ) -7-メトキシ-3-メチル-4-(4-ピリジルアミノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 61)

実施例 59 工程 A で得られた化合物 59a および 4-メルカプトピリジンの代わりに 4-アミノピリジンを用い、実施例 48 工程 B と同様の方法により、化合物 61 (26.5%) を無色結晶として得た。

融点138~145℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.23 (d,  $J=6.43$ Hz, 3H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.14-4.31 (m, 3H), 4.53 (t,  $J=8.90$ Hz, 1H), 6.52 (d,  $J=4.95$ Hz, 2H), 6.73 (d,  $J=8.41$ Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=8.41$ Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 8.01 (d,  $J=5.44$ Hz, 2H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1600, 1523, 1508, 1437.

MASS (m/z) 270 ( $M^+$ ), 177.

## 実施例 6 2

(±)-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-メトキシエチル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 6 2)

実施例 4 5 工程 A で得られた化合物 4 5 a (2.0g) のメタノール溶液 (50ml) に、室温にて p-トルエンスルホン酸 (1.0g) を加え、加熱環流した。反応液を冷却した後、減圧下溶媒留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、化合物 5 7 (1.0g, 48.2%) を淡黄色油状物として得た。

融点89~93℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.31 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.74 (d,  $J=15.51$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.47 (dd,  $J=6.59$ Hz, 7.59Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=8.58$ Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=8.25$ Hz, 1H), 8.56 (s, 2H).

MASS (m/e) 383, 381 ( $M^+$ ), 221.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1622, 1506, 1436.

元素分析  $C_{19}H_{21}Cl_2NO_3$  として

実測値 (%) C: 59.96, H: 5.61, N: 3.56

計算値 (%) C: 59.70, H: 5.54, N: 3.66

## 実施例 6 3

(±) - 4 - [1 - シアノ - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) エチル] - 2, 2 - ジメチル - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 6 3)

実施例 4 5 工程 A で得られた化合物 4 5 a (2.5g) の塩化メチレン溶液 (70ml) を 0℃ に冷却した後、トリメチルシリルシアニド (5.4ml)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.5ml) を順次加え、0℃ で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製することにより、化合物 6 3 (0.61g, 23.8%) を淡黄色結晶として得た。

融点 158~162℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.34 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.83 (d,  $J=15.51$ Hz, 1H), 3.16 (d,  $J=15.51$ Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.42 (t,  $J=8.25$ , 1H), 6.80 (d,  $J=8.25$ Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=7.92$ Hz, 1H), 8.66 (s, 2H).

MASS (m/e) 378, 376 ( $M^+$ ), 216.

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2248, 1622, 1506, 1437.

元素分析  $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$  として

実測値 (%) C: 60.42, H: 4.93, N: 7.54

計算値 (%) C: 60.49, H: 4.81, N: 7.43

## 実施例 6 4

(±) - 4 - [1 - シアノ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 7 - メトキシースピロ [2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン] ・ 塩酸塩 (化合物 6 4)

実施例 5 3 工程 A で得られた化合物 5 3 a (6.6g) を用い、実施例 6 3 と同様の方法により、(±) - 4 - [1 - シアノ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 7

ーメトキシースピロ〔2, 3ージヒドロベンゾフランー2, 1'ーシクロペンタン〕 (2. 2g, 32%) を淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 6 4 を得た。

融点 187~189℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1. 73 (s, 8H), 3. 16 (d, J=16. 2Hz, 1H), 3. 31 (d, J=15. 8Hz, 1H), 3. 37-3. 56 (m, 2H), 3. 74 (s, 3H), 4. 64 (t, J=7. 6Hz, 1H), 6. 75 (d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 84 (d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 91 (d, J=5. 6Hz, 2H), 8. 87 (d, J=5. 6Hz, 2H).

MASS (m/e) 334 (M<sup>+</sup>), 242.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2243, 1633, 1508.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C: 67. 38, H: 6. 29, N: 7. 19

計算値 (%) C: 67. 35, H: 6. 30, N: 7. 48.

#### 実施例 6 5

(±)ー4ー〔1ーシアノー1ーメチルー2ー(4ーピリジル)エチル〕ー7ーメトキシースピロ〔2, 3ージヒドロベンゾフランー2, 1'ーシクロペンタン〕・塩酸塩 (化合物 6 5)

(工程 A) (±)ー4ー〔1ーヒドロキシー1ーメチルー2ー(4ーピリジル)エチル〕ー7ーメトキシースピロ〔2, 3ージヒドロベンゾフランー2, 1'ーシクロペンタン〕 (化合物 6 5 a)

参考例 4 0 で得られた化合物 II a n (2. 7g) を用い、実施例 4 6 と同様の方法により、化合物 6 5 a (2. 8g, 74. 7%) を無色油状物として得た。

(工程 B) (化合物 6 5)

工程 A で得られた化合物 6 5 a (1. 8g) を用い、実施例 6 3 と同様の方法により、(±)ー4ー〔1ーシアノー1ーメチルー2ー(4ーピリジル)エチル〕ー7ーメトキシースピロ〔2, 3ージヒドロベンゾフランー2, 1'ーシクロペンタン〕 (0. 35g, 18. 9%) を淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施



例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 6 5 を得た。

融点 142~144℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.74-1.94 (m, 11H), 3.17 (d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.40 (d,  $J=16.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.70 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04 (d,  $J=5.8$ Hz, 2H), 8.46 (d,  $J=5.9$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 348 ( $M^+$ ).

#### 実施例 6 6

( $\pm$ ) - 7 - メトキシ - 4 - [ 1 - フェニル - 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 2 - ( 4 - ピリジル ) ベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 6 6)

参考例 3 8 で得られた化合物 II a 1 (0.45g) を用い、実施例 4 7 と同様な方法により、( $\pm$ ) - 7 - メトキシ - 4 - [ 1 - フェニル - 2 - ( 4 - ピリジル ) エチル ] - 2 - ( 4 - ピリジル ) ベンゾフラン (0.28g, 50%) を淡黄色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 6 6 を得た。

融点 183~185℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3.88 (d-like,  $J=8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.93 (t-like,  $J=8$ Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.1-7.4 (m, 3H), 7.43 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 7.94 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 8.33 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 8.92 (d,  $J=6$ Hz, 2H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 2840, 1630, 1590, 1560, 1200.

MASS (m/e) 406 ( $M^+$ ), 348, 315.

元素分析  $C_{27}H_{22}NO_2 \cdot 2.0HCl \cdot 1.7H_2O$ として

実測値 (%) C: 63.63, H: 5.33, N: 5.23.

計算値 (%) C: 63.58, H: 5.41, N: 5.49.

#### 実施例 6 7

(E) - 4 - [ 2 - ( 3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メ

トキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 67)

実施例 45 工程 A で得られた化合物 45 a (1.0g) のトルエン (27ml) 懸濁液に p-トルエンスルホン酸 (0.8g) を加え、30 分間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、化合物 67 (0.59g, 62.2%) を黄色結晶として得た。

融点 114~118℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.44 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H),  
6.91 (d, J=8.57Hz, 1H), 6.92 (d, J=16.82Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.25Hz, 1H),  
7.36 (d, J=16.82Hz, 1H),  
8.64 (s, 2H).

MASS (m/e) 351, 349 (M<sup>+</sup>).

IR (cm<sup>-1</sup>) 1613, 1556, 1508.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として

実測値 (%) C: 61.75, H: 4.87, N: 4.00

計算値 (%) C: 61.73, H: 4.89, N: 4.00

実施例 68

(E)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 68)

実施例 46 工程 A で得られた化合物 46 a (0.2g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 68 (0.17g, 90.2%) を黄色結晶として得た。

融点 145~149℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.45 (s, 6H), 3.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H),  
6.88 (d, J=8.58Hz, 1H), 6.97 (d, J=16.83Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.58Hz, 1H),

7.39 (d, J=16.49Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.94Hz, 2H), 8.51 (d, J=5.94Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1610, 1589, 1506, 1439.

MASS ( $m/z$ ) 281 ( $M^+$ ), 266.

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:75.87, H:6.86, N:4.92

計算値 (%) C:76.10, H:6.86, N:5.10

#### 実施例 69

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[1-メチル-2-(4-ピリジル)エテニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 69)

(工程A) (±)-4-[1-ヒドロキシ-1-メチル-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 69a)

参考例 39 で得られた化合物 II a n (2.7g) を用い、実施例 65 工程 A と同様の方法により、化合物 69a (2.8g, 74.4%) を淡黄色油状物として得た。

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.22 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),

2.83 (d, J=16.2, 1H), 2.91 (s, 2H), 3.16 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.70 (s, 3H),

6.67 (s, 2H), 6.94 (d, J=

5.9Hz, 2H), 8.31 (d, J=4.3Hz, 2H).

MASS ( $m/e$ ) 313 ( $M^+$ ), 221.

(工程B) (化合物 69)

工程 A で得られた化合物 69a (0.6g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 69 (0.52g, 91.5%) を淡黄色結晶として得た。

融点 85~87°C

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.42 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.15 (s, 2H),

3.77 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.37 (d, J=5.9Hz, 2H),

8.56 (d, J=5.9Hz, 2H).

MASS (m/e) 295 (M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1614, 1593, 1504.

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>02</sub>·0.1H<sub>2</sub>Oとして

実測値 (%) C: 76.77, H: 7.22, N: 4.82

計算値 (%) C: 76.79, H: 7.19, N: 4.71

#### 実施例 70

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エテニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 70) (E/Z 混合物)

実施例 47 工程 A で得られた化合物 47a (0.3g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 68 (0.28g, 98.0%) を淡黄色結晶として得た。

融点 110~113℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) (主生成物; 76%) ; 1.29 (s, 6H), 2.56 (s, 2H),

3.76 (s, 3H), 6.69 (d, J=8.58Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.58Hz, 1H),

6.92 (d, J=5.93Hz,

2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 3H), 8.32 (d, J=5.94Hz, 2H). (副生成物;

22%); 1.21 (s, 6H), 2.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.54 (d, J=8.25Hz, 1H), 6.87 (d, J=

8.26Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.94Hz, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H),

7.36-7.38 (m, 3H), 8.37 (d, J=5.94Hz, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1618, 1592, 1506, 1433.

MASS (m/z) 357 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>02</sub>として

実測値 (%) C: 80.64, H: 6.49, N: 3.92

計算値 (%) C: 80.56, H: 6.61, N: 4.00

#### 実施例 71

(E)-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(3, 5-ジクロロ-

4-ピリジル) エテニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン・メタンスルホン酸塩 (化合物 7 1)

実施例 5 0 工程 A で得られた化合物 5 0 a (3. 0g) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、(E) - 2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) エテニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン (2. 5g, 90. 5%) を黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 0 と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物 7 1 を得た。

融点 137~141℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0. 87 (t,  $d=7.4$ Hz, 6H), 1. 71 (q,  $d=7.4$ Hz, 4H), 2. 36 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 6. 84 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6. 94 (d,  $J=16.8$ Hz, 1H), 7. 14 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 37 (d,  $J=16.8$ Hz, 1H), 8. 64 (s, 2H).

MASS (m/e) 379, 377 ( $M^+$ ).

IR ( $cm^{-1}$ ) 1599, 1508.

元素分析  $C_{20}H_{21}Cl_2NO_2 \cdot CH_3SO_3H$  として

実測値 (%) C: 52. 93, H: 5. 30, N: 2. 88

計算値 (%) C: 53. 17, H: 5. 32, N: 2. 95

#### 実施例 7 2

(E) - 2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル) エテニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 7 2)

実施例 5 1 工程 A で得られた化合物 5 1 a (3. 0g) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、(E) - 2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル) エテニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン (2. 6g, 91%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 7 2 を得た。

融点 236~239℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 0. 90 (t,  $J=7.4$ Hz, 6H), 1. 72 (q,  $J=7.4$ Hz, 4H), 3. 27 (s, 2H),

3. 82 (s, 3H), 6. 93 (d, J=8. 9Hz, 1H), 7. 25 (d, J=8. 4Hz, 1H),  
7. 26 (d, J=14. 8Hz, 1H), 7. 84 (d, J=16. 3Hz, 1H), 8. 19 (d, J=6. 9Hz, 2H),  
8. 79 (d, J=6. 4Hz, 2H).

MASS (m/e) 309 (M<sup>+</sup>), 280.

IR (cm<sup>-1</sup>) 1603, 1571, 1507, 1437.

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>·HClとして

実測値 (%) C: 69. 17, H: 7. 08, N: 4. 00

計算値 (%) C: 69. 45, H: 6. 99, N: 4. 05

### 実施例 7 3

(E) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メ  
トキシースピロ [ 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 , 1' - シクロペンタン ]  
・メタンスルホン酸塩 (化合物 7 3)

実施例 5 2 工程 A で得られた化合物 5 2 a (4. 0g) を用い、実施例 6 7 と同様  
の方法により、(E) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニ  
ル ] - 7 - メトキシースピロ [ 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 , 1' - シク  
ロペンタン ] (1. 8g, 46. 1%) を黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 0  
と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物 7 3 を得た。

融点 155~158℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1. 75-1. 79 (m, 8H), 1. 99-2. 10 (m, 2H), 2. 38 (s, 3H),  
3. 36 (s, 2H), 3. 80 (s, 3H), 6. 90 (d, J=8. 9Hz, 1H), 6. 94 (d, J=16. 8Hz, 1H),  
7. 16 (d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 37 (d, J=16. 8Hz, 1H), 8. 64 (s, 2H).

MASS (m/e) 377, 375 (M<sup>+</sup>) 215.

IR (cm<sup>-1</sup>) 2935 (br), 1589, 1566, 1506.

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hとして

実測値 (%) C: 53. 25, H: 4. 90, N: 2. 89

計算値 (%) C: 53. 40, H: 4. 91, N: 2. 97

## 実施例 7 4

(E) - 7 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] ・ 塩酸塩 ( 化合物 7 4 )

実施例 5 3 工程 A で得られた化合物 5 3 a ( 0. 3g ) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、(E) - 7 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] ( 0. 2g, 72% ) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 7 4 を得た。

融点 229~231℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1. 65-1. 90 (m, 6H), 1. 90-2. 15 (m, 2H), 3. 47 (s, 2H), 3. 82 (s, 3H), 6. 95 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 24 (d, J=16. 5Hz, 1H), 7. 27 (d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 83 (d, J=16. 5Hz, 1H), 8. 17 (d, J=6. 6Hz, 2H), 8. 78 (d, J=6. 3Hz, 2H).

MASS (m/z) 307 (M<sup>+</sup>).

IR (cm<sup>-1</sup>) 1604, 1507.

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C: 66. 49, H: 6. 69, N: 3. 77

計算値 (%) C: 66. 38, H: 6. 68, N: 3. 87

## 実施例 7 5

7 - メトキシ - 4 - [ 1 - メチル - 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] ( 化合物 7 5 )

実施例 6 5 工程 A で得られた化合物 6 5 a ( 2. 0g ) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、化合物 7 5 ( 1. 1g, 57. 3% ) を黄色結晶として得た。

融点 85~87℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1. 74-1. 90 (m, 6H), 1. 97-2. 05 (m, 2H), 2. 36 (s, 2H), 3. 38 (s, 3H), 3. 79 (s, 3H), 6. 79 (s, 1H), 6. 89 (d, J=8. 6Hz, 1H), 6. 96 (d, J=

8. 2Hz, 1H), 8. 02 (d, J=6. 6Hz, 2H), 8. 84 (d, J=6. 6Hz, 2H).

MASS (m/e) 321 (M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1631, 1605, 1601.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0. 3H<sub>2</sub>Oとして

実測値 (%) C: 69. 45, H: 7. 05, N: 3. 91

計算値 (%) C: 69. 43, H: 6. 83, N: 3. 86

#### 実施例 7 6

(E) - 4 - [ 2 - ( 3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メトキシ - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロヘキサン ]  
・メタンスルホン酸塩 (化合物 7 6)

実施例 5 4 工程 A で得られた化合物 5 4 a (3. 5g) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、(E) - 4 - [ 2 - ( 3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メトキシ - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロヘキサン ] (2. 7g, 81%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 0 と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物 7 6 を得た。

融点 108~109℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1. 44-1. 66 (m, 4H), 1. 70-1. 76 (m, 6H), 2. 39 (s, 3H), 3. 14 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H), 6. 20 (d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 93 (d, J=16. 8Hz, 1H), 7. 15 (d, J=8. 9Hz, 1H), 7. 36 (d, J=16. 8Hz, 1H), 8. 64 (s, 2H).

MASS (m/e) 391, 389 (M<sup>+</sup>).

IR (cm<sup>-1</sup>) 2932, 1595, 1507.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H·1. 2H<sub>2</sub>Oとして

実測値 (%) C: 51. 99, H: 5. 21, N: 2. 67

計算値 (%) C: 52. 01, H: 5. 44, N: 2. 76

#### 実施例 7 7

(E) - 7 - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - スピロ [ 2,



3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン]・塩酸塩 (化合物 77)

実施例 55 工程 A で得られた化合物 55a (4g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、(E)-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン] (3.1g, 82%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 77 を得た。

融点 234~239℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.47-1.68 (m, 4H), 1.72-1.99 (m, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=16.3Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.9Hz, 2H), 8.78 (d, J=6.4Hz, 2H).

MASS (m/e) 321 ( $M^+$ ).

IR ( $cm^{-1}$ ) 1600, 1511.

元素分析  $C_{21}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$  として

実測値 (%) C: 69.51, H: 6.90, N: 3.84

計算値 (%) C: 69.43, H: 6.83, N: 3.86.

実施例 78

(E)-(±)-4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)エテニル]-7-メトキシ-3-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 78)

実施例 56 工程 A で得られた化合物 56a (1.6g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 78 (1.4g, 92%) を黄色結晶として得た。

融点 117~118℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.23 (s, J=6.93Hz, 3H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.26 (dd, J=8.62Hz, 2.97, 1H), 4.55 (d, J=8.58Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.03 (d, J=16.50Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.40 (d, J=16.82Hz, 1H), 8.65 (s, 2H).

MASS (m/e) 337, 335 ( $M^+$ ), 300

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1616, 1507

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ として

実測値 (%) C: 60.62, H: 4.45, N: 4.14

計算値 (%) C: 60.73, H: 4.50, N: 4.17

#### 実施例 79

(E) - (±) - 7-メトキシ-3-メチル-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 79)

実施例 57 工程 A で得られた化合物 57a (0.25g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 7 (0.18g, 95.3%) を黄色結晶として得た。

融点 93~95°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.21 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.26 (dd,  $J=2.97\text{Hz}$ , 8.58Hz, 1H), 4.55 (t,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J=8.57\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=16.49\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=16.50\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.94\text{Hz}$ , 2H), 8.53 (d,  $J=5.92\text{Hz}$ , 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1612, 1591, 1506, 1459.

MASS (m/z) 267 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_1$ として

実測値 (%) C: 76.38, H: 6.41, N: 5.24

計算値 (%) C: 76.50, H: 6.36, N: 5.24

#### 実施例 80

(±) - 7-メトキシ-3-メチル-4-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エテニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 80) (E/Z 混合物)

実施例 58 で得られた化合物 58a (1.5g) を用い、実施例 67 と同様の方法により、化合物 80 (1.3g, 86.8%) を淡黄色結晶として得た。

融点 103~105.5°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.07(d, J=6.60Hz, 3H), 2.92-3.10(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.08(dd, J=4.29Hz, 8.75Hz, 1H), 4.41(t, J=8.75Hz, 1H), 6.68(d, J=8.25Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.86(d, J=8.25Hz, 1H), 6.95(d, J=5.28Hz, 2H), 7.13(m, 2H), 7.35(m, 3H), 8.33(d, J=5.61Hz, 2H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1591, 1498, 1431.

MASS(m/z) 343( $M^+$ ), 251.

元素分析  $C_{23}H_{21}NO_2$ として

実測値(%) C:79.66, H:6.26, N:4.07

計算値(%) C:79.61, H:6.22, N:4.04

#### 実施例 8 1

(E)-7-メトキシ-2-フェニル-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]ベンゾフラン・塩酸塩(化合物 8 1)

(工程A) (±)-4-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2-フェニルベンゾフラン(化合物 8 1 a)

参考例 8 で得られた化合物 II h (2.6g) を用い、実施例 4 6 工程 A と同様な方法により化合物 8 1 a (2.33g, 65.4%) を黄白色固体として得た。

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.70(bs, 1H), 3.11(dd, J=6Hz, 14Hz, 1H), 3.21(dd, J=8Hz, 14Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 5.15(dd, J=6Hz, 8Hz, 1H), 6.69(d, J=8Hz, 1H), 6.96(d, J=8Hz, 1H), 7.07(d, J=6Hz, 2H), 7.18(s, 1H), 7.37(t, J=7Hz, 1H), 7.44(dd, J=7Hz, 7Hz, 2H), 7.90(d, J=7Hz, 2H), 8.41(d, J=6Hz, 2H).

MASS (m/e) 345( $M^+$ ), 327, 253.

(工程B) (化合物 8 1)

工程 A で得られた化合物 8 1 a (2.0g) を用い、実施例 6 7 と同様な方法により、(E)-7-メトキシ-2-フェニル-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]ベンゾフラン(1.10g, 58.0%) を黄色固体として得た。得られた結晶を実施

例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 8 1 を得た。

融点 146~148℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.06 (s, 3H), 7.11 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.69 (d,  $J=9$ Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=18$ Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=7$ Hz, 2H), 8.84 (d,  $J=7$ Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1600, 1510, 1290, 1100.

MASS (m/e) 328, 327 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 69.25, H: 5.20, N: 3.73

計算値 (%) C: 69.20, H: 5.28, N: 3.67

#### 実施例 8 2

(E) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メトキシ - 2 - ( 4 - ピリジル ) ベンゾフラン ( 化合物 8 2 )

( 工程 A ) ( ± ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 7 - メトキシ - 2 - ( 4 - ピリジル ) ベンゾフラン ( 化合物 8 2 a )

参考例 6 で得られた化合物 II f ( 4.00g ) を用い、実施例 4 5 工程 A と同様な方法により、化合物 8 2 a ( 3.91g, 59.6% ) を黄白色固体として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3.23 (dd,  $J=5$ Hz, 13Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J=8$ Hz, 13Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.22 (m, 1H), 5.74 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=6$ Hz, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.69 (d, 6Hz, 2H).

MASS (m/e) 416, 414 ( $M^+$ ).

( 工程 B ) ( 化合物 8 2 )

工程 A で得られた化合物 8 2 a ( 1.50g ) を用い、実施例 6 7 と同様な方法により、化合物 8 2 ( 0.847g, 59.1% ) を黄色固体として得た。

融点 204~206℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 4.10 (s, 3H), 6.91 (d, J=8Hz, 1H), 7.16 (d, J=17Hz, 1H), 7.46 (d, J=8Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.77 (d, J=17Hz, 1H), 7.77 (d, J=6Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.71 (d, J=6Hz, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1615, 1550, 1290, 1180.

MASS (m/e) 400, 398, 396 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:63.32, H:3.51, N:6.98

計算値 (%) C:63.51, H:3.55, N:7.05

### 実施例 8 3

(E)-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]ベンゾフラン・2塩酸塩 (化合物 8 3)

(工程A) (±)-4-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン (化合物 8 3 a)

参考例 6 で得られた化合物 II f (1.0g) を用い、実施例 4 6 工程 A と同様な方法により化合物 8 3 a (1.11g, 81.4%) を黄白色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.15 (d, J=7Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.17 (t, J=7Hz, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.16 (d, J=8Hz, 1H), 7.52 (d, J=6Hz, 2H), 7.91 (d, J=6Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.56 (d, J=6Hz, 2H), 8.71 (d, J=6Hz, 2H).

MASS (m/e) 346 (M<sup>+</sup>), 328, 254.

(工程B) (化合物 8 3)

工程 A で得られた化合物 8 3 a (2.8g) を用い、実施例 6 7 と同様な方法により、(E)-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)-4-[2-(4-ピリジル)エテニル]ベンゾフラン (1.60g, 60.4%) を黄色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 8 3 を得た。

融点 200~203℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 4.08 (s, 3H), 7.27 (d, J=8Hz, 1H),

7. 69 (d, J=17Hz, 1H), 7. 75 (d, J=8Hz, 1H), 8. 25 (d, J=17Hz, 1H), 8. 36 (d, J=6Hz, 2H),  
8. 43 (d, J=5Hz, 2H), 8. 88 (d, J=6Hz, 2H), 8. 98 (d, J=5Hz, 2H), 9. 02 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1640, 1600, 1560, 1500.

MASS (m/e) 329 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 313.

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C: 58. 61, H: 5. 05, N: 6. 45.

計算値 (%) C: 58. 64, H: 4. 97, N: 6. 51.

#### 実施例 8 4

(E) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メ  
トキシ - 2 - ( 2 - ピリジル ) ベンゾフラン ( 化合物 8 4 )

( 工程 A ) ( ± ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル ) - 1 - ヒ  
ドロキシエチル ] - 7 - メトキシ - 2 - ( 2 - ピリジル ) ベンゾフラン ( 化合物  
8 4 a )

参考例 7 で得られた化合物 II g ( 3. 40g ) を用い、実施例 4 5 工程 A と同様な  
方法により、化合物 8 4 a ( 4. 51g, 80. 9% ) を黄白色固体として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3. 22 (dd, J=5Hz, 14Hz, 1H), 3. 45 (dd, J=9Hz, 14Hz, 1H),  
3. 98 (s, 3H), 5. 21 (ddd, J=5Hz, 5Hz, 9Hz, 1H), 5. 73 (d, J=5Hz, 1H),  
6. 91 (d, J=10Hz, 1H), 7. 10 (d, J=10Hz, 1H), 7. 40 (m, 1H), 7. 62 (s, 1H),  
7. 9-8. 0 (m, 2H), 8. 55 (s, 2H), 8. 70 (dd, J=2Hz, 5Hz, 1H).

MASS (m/e) 416, 414 ( $\text{M}^+$ ), 254.

( 工程 B ) ( 化合物 8 4 )

工程 A で得られた化合物 8 4 a ( 0. 60g ) を用い、実施例 6 7 と同様な方法に  
より、化合物 8 4 ( 0. 28g, 49. 5% ) を黄色固体として得た。

融点 157~158°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 4. 10 (s, 3H), 6. 90 (d, J= 8Hz, 1H), 7. 20 (d, J=17Hz, 1H),  
7. 27 (m, 1H), 7. 47 (d, J=8Hz, 1H), 7. 75 (s, 1H), 7. 82 (m, 1H),

7. 82 (d, J=17Hz, 1H), 8. 02 (d, J=8Hz, 1H), 8. 51 (s, 2H), 8. 69 (dd, J=1Hz, 4Hz, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1610, 1550, 1510, 1290.

MASS (m/e) 400, 398, 396 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  として

実測値 (%) C: 63. 81, H: 3. 57, N: 6. 91.

計算値 (%) C: 63. 51, H: 3. 55, N: 7. 05.

#### 実施例 8 5

(E) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エテニル] ベンゾフラン・2 塩酸塩 (化合物 8 5)

(工程 A) (±) - 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 7 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) ベンゾフラン (化合物 8 5 a)

参考例 7 で得られた化合物 II g (3. 0g) を用い、実施例 4 6 工程 A と同様な方法により化合物 8 5 a (2. 10g, 51. 1%) を黄白色固体として得た。

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3. 04 (d, J=6Hz, 2H), 3. 96 (s, 3H), 5. 15 (dt, J=4Hz, 6Hz, 1H), 5. 53 (d, J=4Hz, 1H), 6. 92 (d, J=8Hz, 1H), 7. 12 (d, J=8Hz, 1H), 7. 26 (d, J=6Hz, 2H), 7. 41 (dd, J=5Hz, 9Hz, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 9-8. 0 (m, 2H), 8. 41 (d, J=6Hz, 2H), 8. 68 (d, J=5Hz, 1H).

MASS (m/e) 346 ( $\text{M}^+$ ), 253, 252.

(工程 B) (化合物 8 5)

工程 A で得られた化合物 8 5 a (2. 1g) を用い、実施例 6 7 と同様な方法により、(E) - 7 - メトキシ - 2 - (2 - ピリジル) - 4 - [2 - (4 - ピリジル) エテニル] ベンゾフラン (0. 58g, 29. 2%) を黄色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 8 5 を得た。

融点 192~195℃

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , ppm) 4. 11 (s, 3H), 6. 69 (d, J=17Hz, 1H), 6. 89 (d, J=8Hz, 1H), 7. 25 (d, J=8Hz, 1H), 7. 27 (d, J=17Hz, 1H), 7. 54 (s, 1H), 7. 72 (dd, J=5Hz, 7Hz, 1H),

7. 92 (d, J=6Hz, 2H), 7. 99 (d, J=8Hz, 1H), 8. 31 (dd, J=7Hz, 8Hz, 1H), 8. 55 (d, J=5Hz, 1H), 8. 72 (d, J=6Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1610, 1560, 1280.

MASS (m/e) 328 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C: 59. 12, H: 4. 73, N: 6. 51.

計算値 (%) C: 59. 14, H: 4. 91, N: 6. 57.

#### 実施例 8 6

(E) - 4 - [ 2 - シアノ - 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 化合物 8 6 )

参考例 1 で得られた化合物 II a ( 2. 3g ) を氷酢酸に懸濁し、酢酸ナトリウム ( 2. 3g ) 、 4 - ピリジルアセトニトリル ( 1. 6ml ) を順次加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / トルエン = 1 / 9 ) にて精製し、さらにエタノールから再結晶することにより、化合物 8 8 ( 1. 6g, 46% ) を淡黄色結晶として得た。

融点 150~163℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1. 44 (s, 6H), 3. 33 (s, 2H), 3. 84 (s, 3H), 7. 04 (d, J=8. 57Hz, 1H), 7. 71 (d, J=5. 94Hz, 1H), 7. 73 (d, J=8. 25Hz, 1H), 7. 98 (s, 1H), 8. 67 (d, J=6. 27Hz, 1H).

MASS (m/e) 306 ( $\text{M}^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2206, 1578, 1508.

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ として

実測値 (%) C: 74. 63, H: 5. 95, N: 9. 25

計算値 (%) C: 74. 49, H: 5. 92, N: 9. 14

#### 実施例 8 7



(E) - 4 - [ 2 - エトキシカルボニル - 2 - ( 4 - ピリジル ) エテニル ] - 7 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 化合物 8 7 )

参考例 1 で得られた化合物 II a ( 2. 0g ) および 4 - ピリジルアセトニトリルニトリルの代わりに、4 - ピリジン酢酸エチルエステルを用い、実施例 8 6 と同様の方法により、化合物 8 7 ( 2. 5g, 73. 2% ) を茶褐色結晶として得た。

融点 98~100℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1. 20 (t,  $J=7. 26\text{Hz}$ , 3H ), 1. 38 (s, 6H), 3. 02 (s, 2H), 3. 68 (s, 3H), 4. 19 (q,  $J=7. 26\text{Hz}$ , 2H), 6. 15 (d,  $J=8. 57\text{Hz}$ , 1H), 6. 60 (d,  $J=8. 57\text{Hz}$ , 1H), 7. 23 (d,  $J=5. 93\text{Hz}$ , 2H), 7. 71 (s, 1H), 8. 57 (d,  $J=5. 93\text{Hz}$ , 2H).

MASS (m/e) 353 ( $M^+$ ), 280.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1706, 1596, 1508.

#### 実施例 8 8

4 - ( 2 , 2 - ジシアノエテニル ) - 7 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 化合物 8 8 )

参考例 1 で得られた化合物 II a ( 2. 0g ) を氷酢酸に懸濁し、酢酸ナトリウム ( 1. 9g ) 、マロニトリル ( 0. 8ml ) を順次加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、析出した結晶を濾取した、水で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム ) にて精製し、化合物 8 8 ( 2. 4g, 94. 5% ) を淡黄色結晶として得た。

融点 198~200℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1. 43 (s, 6H), 3. 24 (s, 2H), 3. 87 (s, 3H), 7. 12 (d,  $J=8. 6\text{Hz}$ , 1H), 7. 75 (d,  $J=8. 6\text{Hz}$ , 1H), 8. 19 (s, 1H).

MASS (m/e) 254 ( $M^+$ ).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2218, 1619, 1589.

元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  として

実測値 (%) C:70.95, H:5.57, N:10.96

計算値 (%) C:70.85, H:5.55, N:11.02

#### 実施例 89

4-(2-シアノ-2-エトキシカルボニルエテニル)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 89)

参考例 1 で得られた化合物 II a (2.0g) およびマロニトリルの代わりにシアノ酢酸エチルを用い、実施例 88 と同様の方法により、化合物 89 (2.8g, 96.5%) を茶褐色油状物として得た。

融点 112~117°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.30 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 3.23 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.30 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.09 (s, 1H).

MASS (m/e) 301 (M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2218, 1718, 1590.

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>として

実測値 (%) C:67.80, H:6.41, N:4.82

計算値 (%) C:67.76, H:6.35, N:4.65

#### 実施例 90

(E)-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジルアミノカルボニル)エテニル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]

(化合物 90)

(工程 A) (E)-4-(2-エトキシカルボニルエテニル)-7-メトキシ-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 90 a)

トリエチルホスホノアセテート (10.5g) を THF (70ml) に懸濁し、氷冷下 t-ブトキシカリウム (3.74g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、

参考例 3 で得られた化合物 II c (3.1g) の THF (20ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、エーテルで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、化合物 90 a (3.51g, 87.0%) を白色結晶として得た。

融点 81~91℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.25 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.30-2.22 (m, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.17 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.28 (d, J=16.3Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=16.3Hz, 1H).

MASS (m/e) 302 (M<sup>+</sup>), 229.

(工程 B) (E) - 4 - (2 - カルボキシエテニル) - 7 - メトキシースピロ [2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン] (化合物 90 b)

工程 A で得られた化合物 90 a (3.5g)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (35.0ml)、およびエタノール (150ml) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶解した。濃塩酸を滴下して生成した析出物を濾取、水で洗浄し、乾燥することにより化合物 90 b (2.38g, 74.9%) を白色結晶として得た。

融点 212~215℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.75-1.96 (m, 8H), 3.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.23 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=16.3Hz, 1H), 12.26 (brs, 1H).

MASS (m/e) 274 (M<sup>+</sup>).

(工程 C) (化合物 90)

工程 B で得られる化合物 90 b (0.3g) を塩化メチレン (6ml) - ジオキサン (1ml) 混合溶媒に懸濁させ、0℃に冷却した後、ジシクロヘキシルカルボジイ

ミド(DCC)(0.23g)、4-アミノピリジン(0.11g)を加え、室温で6時間攪拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、化合物90(0.22g, 64.5%)を淡黄色結晶として得た。

融点 124~128℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.77-1.90(m, 6H), 1.90-2.10(s, 2H), 3.39(s, 2H), 3.80(s, 3H), 6.60(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 6.91(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 7.57(d,  $J=5.7$ Hz, 2H), 8.45(d,  $J=5.9$ Hz, 1H), 10.47(s, 1H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1592, 1506.

MASS(m/e) 350( $M^+$ ), 257.

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

実測値(%) C:70.52, H:6.41, N:7.60

計算値(%) C:70.53, H:6.43, N:7.83

#### 実施例91

(E)-7-メトキシ-4-{2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル-1-イルアミノカルボニル]エチル}-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン](化合物91)

実施例90工程Bで得られる化合物90b(0.9g)を塩化メチレン(18ml)-ジオキサン(4ml)混合溶媒に懸濁させ、0℃に冷却した後、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)(0.69g)、4-アミノ安息香酸エチルエステル(0.55g)を加え、室温で6時間攪拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、化合物91

(0.36g, 26.9%)を白色結晶として得た。

融点 119~123°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.77-1.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 2H), 3.38(s, 2H),  
3.80(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.67(d, J=15.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H),  
7.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=15.8Hz, 1H), 7.82(d, J=8.9Hz, 2H),  
7.95(d, J=8.4Hz, 2H), 10.45(s, 1H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1699, 1608, 1506.

MASS(m/e) 407( $M^+$ ).

元素分析  $C_{24}H_{25}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ として

実測値(%) C:70.43, H:6.37, N:3.44

計算値(%) C:70.43, H:6.20, N:3.42.

#### 実施例 9 2

(E) - 4 - { 2 - [ 4 - (カルボキシ) フェニル - 1 - イルアミノカルボニル ] エテニル } - 7 - メトキシ - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] (化合物 9 2)

実施例 9 1 で得られた化合物 9 1 (0.25g)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6ml)、およびジオキサン (2.5ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、水にあげ、6 N 塩酸で pH 3 に調製した。析出した結晶を濾取、水で洗浄し、乾燥することにより化合物 9 2 (0.43g, 17.8%) を白色結晶として得た。

融点 266~269°C

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.65-1.90(s, 6H), 1.90-2.10(m, 2H), 3.38(s, 2H),  
3.80(s, 3H), 6.63(d, J=15.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=8.4Hz, 1H),  
7.52(d, J=15.3Hz, 1H), 7.80(d, J=8.9Hz, 2H), 7.92(d, J=8.9Hz, 1H),  
10.43(s, 1H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1682, 1596.

MASS(m/e) 394( $M^+ + 1$ ), 257.

元素分析  $C_{23}H_{23}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ として

実測値 (%) C: 69.85, H: 5.92, N: 3.54

計算値 (%) C: 69.85, H: 6.13, N: 3.52

### 実施例 9 3

(E) - 7 - メトキシ - 4 - { 2 - [ 3 - (メトキシカルボニル) フェニル - 1 - イルアミノカルボニル] エテニル } - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] (化合物 9 3)

実施例 9 0 工程 B で得られる化合物 9 0 b (0.9g) と 3 - アミノ安息香酸メチルエステル (0.55g) から実施例 9 1 と同様の方法により化合物 9 3 (0.68g, 50.8%) を白色結晶として得た。

融点 88~91℃

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.77-1.90 (s, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.60 (d, J=15.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1724, 1608.

MASS (m/e) 407 ( $M^+$ ), 257.

元素分析  $C_{24}H_{25}NO_5 \cdot 0.6H_2O$ として

実測値 (%) C: 68.69, H: 6.10, N: 3.34

計算値 (%) C: 68.92, H: 6.31, N: 3.35.

### 実施例 9 4

(E) - 4 - { 2 - [ 3 - (カルボキシ) フェニル - 1 - イルアミノカルボニル] エテニル } - 7 - メトキシ - スピロ [ 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン ] (化合物 9 4)

実施例 9 3 で得られる化合物 9 3 (0.48g) から実施例 9 2 と同様の方法により化合物 9 4 (0.34g, 73.5%) を白色結晶として得た。

融点  $>290^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.77-1.90 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.63 (m, 1H), 7.64 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.98.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1683, 1610.

MASS (m/e) 393 ( $\text{M}^+$ ), 257.

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ として

実測値 (%) C:70.23, H:5.93, N:3.60

計算値 (%) C:70.21, H:5.89, N:3.56.

#### 実施例 9 5

4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 9 5)

実施例 4 5 工程 A で得られた化合物 4 5 a (3.0g) を塩化メチレン (80ml) に溶解し、シリカゲル粉末 (15g) およびピリジニウムクロロクロメート (PCC) (2.1g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製することにより、化合物 9 5 (1.3g, 44.9%) を淡黄色結晶として得た。

融点  $127\sim 131^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.40 (s, 6H), 3.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.03 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (s, 2H).

MASS (m/e) 367, 365 ( $\text{M}^+$ ), 205.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1675, 1613, 1575.

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ として

実測値 (%) C:58.91, H:4.60, N:3.73

計算値 (%) C: 59.03, H: 4.68, N: 3.82.

#### 実施例 9 6

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 9 6)

実施例 4 6 工程 A で得られた化合物 4 6 a (4.5g) を用い、実施例 9 5 と同様の方法により、化合物 9 6 (0.7g, 15.5%) を淡黄色結晶として得た。

融点 107~111℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.39(s, 6H), 3.26(s, 2H), 3.85(s, 3H), 4.37(s, 2H), 6.98(d, J=8.58Hz, 1H), 7.27(d, J=5.61Hz, 2H), 7.66(d, J=8.57Hz, 1H), 8.49(d, J=5.61Hz, 2H).

MASS (m/e) 297(M<sup>+</sup>), 205.

IR(cm<sup>-1</sup>) 1675, 1608, 1578, 1511.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C: 72.37, H: 6.56, N: 4.61

計算値 (%) C: 72.27, H: 6.47, N: 4.68

#### 実施例 9 7

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物 9 7)

アルゴン雰囲気下、3, 5-ジクロロ-4-メチルピリジン (7.8g) の THF 溶液 (50ml) を -78℃ に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M) (29ml) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。参考例 1 1 で得られる化合物 II k (4.0g) の THF 溶液 (40ml) をゆっくりと滴下し、0℃ で 2 時間、次いで室温で 3 時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、化合物 9 7 (5.0g, 4.2%) を白色固体として得た。



融点 164~166°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.83 (t,  $d=7.4$ Hz, 6H), 1.64 (q,  $d=7.4$ Hz, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.65 (s, 2H).

MASS (m/e) 395, 393 ( $M^+$ ) 233.

IR ( $cm^{-1}$ ) 2970 (br), 1677, 1615, 1574.

元素分析  $C_{20}H_{21}Cl_2NO_3$ として

実測値 (%) C: 60.84, H: 5.37, N: 3.53

計算値 (%) C: 60.92, H: 5.37, N: 3.55

#### 実施例 98

2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 98)

アルゴン雰囲気下、4-メチルピリジン (4.8ml) の THF 溶液 (50ml) を  $-78^\circ C$  に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M) (29ml) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。参考例 11 で得られる化合物 II k (4.0g) の THF 溶液 (40ml) をゆっくりと滴下し、 $0^\circ C$  で 2 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、2, 2-ジエチル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (2.1g, 42.6%) を無色油状物として得た。得られた油状物を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 98 を得た。

融点 185~191°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 0.84 (t,  $J=7.4$ Hz, 6H), 1.67 (d,  $J=7.4$ Hz, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.02 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H), 8.86 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H).

MASS (m/e) 325 ( $M^+$ ), 233.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1671, 1611, 1574, 1505.

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として

実測値 (%) C: 66.36, H: 6.85, N: 3.85

計算値 (%) C: 66.38, H: 6.69, N: 3.87

#### 実施例 99

4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 99)

参考例 12 で得られた化合物 II 1 (1.0g) を用い、実施例 97 と同様の方法により、化合物 99 (0.42g, 42.0%) を淡黄色結晶として得た。

融点 159~162°C

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.70-1.78 (m, 6H), 1.90-2.09 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.71 (s, 3H), 7.03 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.65 (s, 2H).

MASS (m/e) 393, 391 ( $M^+$ ) 231.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1675, 1612, 1576.

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C: 60.40, H: 4.80, N: 3.50

計算値 (%) C: 60.40, H: 4.97, N: 3.52

#### 実施例 100

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]・塩酸塩 (化合物 100)

参考例 12 で得られた化合物 II 1 (4.0g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピ

ロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (2.1g, 42.6%) を淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 100 を得た。

融点 215~219°C

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.70-1.79 (m, 6H), 1.90-1.97 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 7.03 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.68 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.86 (d, J=8.9Hz, 1H).

MASS (m/e) 323 ( $M^+$ ), 294.

IR ( $cm^{-1}$ ) 1670, 1610, 1510.

元素分析  $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$  として

実測値 (%) C: 66.21, H: 6.26, N: 3.79

計算値 (%) C: 66.09, H: 6.21, N: 3.85

実施例 101

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシスピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン] (化合物 101)

参考例 13 で得られた化合物 IIIm (4.0g) を用い、実施例 97 と同様の方法により、化合物 101 (4.3g, 72.3%) を淡黄色結晶として得た。

融点 149~151°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.43 (brs, 4H), 1.62-1.72 (m, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.65 (s, 2H).

MASS (m/e) 407, 405 ( $M^+$ ) 245.

IR ( $cm^{-1}$ ) 2841 (br), 1678, 1578.

元素分析  $C_{20}H_{19}Cl_2NO_3 \cdot 0.2H_2O$  として

実測値 (%) C: 60.54, H: 4.77, N: 3.56

計算値 (%) C: 60.68, H: 4.94, N: 3.54.

## 実施例 102

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン]・塩酸塩(化合物  
102)

参考例 13 で得られた化合物 II m (3.0g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン] (2.0g,  
54.9%) を淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 102 を得た。

融点 193~196℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.43(brs, 4H), 1.50-1.72(m, 6H), 3.23(s, 2H), 3.88(s, 3H), 4.80(s, 2H), 7.03(d, J=8.9Hz, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.97(d, J=6.4Hz, 2H), 8.88(d, J=6.4Hz, 2H).

MASS (m/e) 338(M<sup>+</sup>), 245.

IR(cm<sup>-1</sup>) 1674, 1610, 1510.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.1H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%) C:66.99, H:6.58, N:3.68

計算値(%) C:67.14, H:6.49, N:3.73.

## 実施例 103

(±)-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物 103)

実施例 56 工程 A で得られた化合物 56a (1.0g) を用い、実施例 95 と同様の方法により、化合物 103 (0.5g, 51.3%) を淡黄色結晶として得た。

融点 99~104℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.08(d, J=6.93Hz, 3H), 3.77-3.90(m, 1H), 3.90(s, 3H),

4. 28 (dd,  $J=2.64\text{Hz}$ ,  $8.58\text{Hz}$ , 1H), 4. 49 (t,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 4. 68 (d,  $J=17.49\text{Hz}$ , 1H), 4. 80 (d,  $J=17.81\text{Hz}$ , 1H), 7. 05 (d,  $J=8.57\text{Hz}$ , 1H), 7. 84 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 8. 67 (s, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1684, 1612, 1579, 1506, 1433.

MASS ( $m/z$ ) 353 ( $M^{+}+2$ ), 351 ( $M^{+}$ ), 191.

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ として

実測値 (%) C:57.97, H:4.29, N:3.98

計算値 (%) C:57.93, H:4.37, N:3.77

#### 実施例 104

(±) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物 104)

実施例 57 工程 A で得られた化合物 57a (0.60g) を用い、実施例 95 と同様の方法により、化合物 104 (0.03g, 4.2%) を淡黄色結晶として得た。

融点 111~117°C

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1. 08 (d,  $J=6.93\text{Hz}$ , 3H), 3. 77-3. 86 (m, 1H), 3. 86 (s, 3H), 4. 27 (dd,  $J=2.64\text{Hz}$ ,  $8.75\text{Hz}$ , 1H), 4. 40 (s, 2H), 4. 46 (t,  $J=8.75\text{Hz}$ , 1H), 7. 00 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 7. 28 (d,  $J=4.29\text{Hz}$ , 2H), 7. 72 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 8. 50 (d,  $J=4.29\text{Hz}$ , 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1686, 1613, 1579, 1508, 1433.

MASS ( $m/z$ ) 283 ( $M^{+}$ ), 191.

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

実測値 (%) C:70.72, H:6.14, N:4.85

計算値 (%) C:70.54, H:6.10, N:4.46

#### 実施例 105

(±) - シス - 6 - メトキシ - 9 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9b - ヘキサヒドロジベンゾフラン・塩酸塩 (化

## 化合物 105)

参考例 14 で得られた化合物 II n (0.4g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、(±)-シス-6-メトキシ-9-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-1,2,3,4,4a,9b-ヘキサヒドロジベンゾフラン

(0.34g, 68%) を淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 105 を得た。

融点 225~233℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 0.80-1.00 (m, 1H), 1.10-1.36 (m, 1H), 1.40-1.85 (m, 1H), 1.98-2.12 (m, 1H), 2.35-2.52 (m, 1H), 3.45-3.64 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.50-4.65 (m, 1H), 6.89 (d, J=9Hz, 1H), 7.51 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (d, J=7Hz, 2H), 8.73 (d, J=7Hz, 2H).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·HCl として

実測値 (%) C:66.59, H:6.15, N:4.02

計算値 (%) C:66.76, H:6.16, N:3.89

## 実施例 106

2-シアノ-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシベンゾフラン (化合物 106)

(工程 A) 2-シアノ-4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-7-メトキシベンゾフラン (化合物 106a)

参考例 9 で得られた化合物 II i (2.0g) を用い、実施例 45 工程 A と同様の方法により、化合物 106a (2.3g, 63.2%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 3.15-3.22 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.83 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55 (s, 2H).

MASS (m/e) 362 (M<sup>+</sup>).

(工程 B) (化合物 106)

工程Aで得られた化合物106a (1.1g)を用い、実施例95と同様の方法により、化合物106 (0.27g, 25.0%)を白色結晶として得た。

融点 197~199℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 4.12 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.39 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 8.69 (s, 2H).

MASS (m/e) 362, 360 ( $M^+$ ), 200.

IR ( $cm^{-1}$ ) 1675, 1557.

元素分析  $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$ として

実測値 (%) C:56.62, H:2.77, N:7.54

計算値 (%) C:56.53, H:2.79, N:7.76

実施例107

2-ベンゾイル-7-メトキシ-4-(1-オキソ-2-フェニルエチル)ベンゾフラン (化合物107)

参考例33工程Aで得られた化合物IIa g-a (1.0g)とフェニルアセチルクロライド (0.79ml)を乾燥ジクロロメタン (50ml)に溶かして0℃に冷却し、これに四塩化チタン (1.3ml)を滴下して加え同温度で攪拌した。5分後、蒸留水を加えて反応を止め、反応溶液をジエチルエーテルで抽出した。続いて有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、化合物107 (0.94g, 64.0%)を淡黄色固体として得た。

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 4.10 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.93 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.51 (dd,  $J=7.5$ Hz, 8Hz, 2H), 7.61 (t,  $J=8$ Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H).

MASS (m/e) 370 ( $M^+$ ), 279, 251.

元素分析  $C_{24}H_{18}O_4$ として

実測値 (%) C:77.97, H:4.94

計算値 (%) C:77.82, H:4.91

#### 実施例 108

2-ベンゾイル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]ベンゾフラン (化合物 108)

参考例 33 工程 A で得られた化合物 II a g-a を用い、実施例 107 と同様の方法により、化合物 108 を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 4.13 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7Hz, 8Hz, 2H), 7.63 (t, J=7Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 2H), 8.03 (d, J=8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.5Hz, 2H).

MASS (m/e) 371 (M<sup>+</sup>), 279.

#### 実施例 109

2-ブチル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]ベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 109)

参考例 15 で得られた化合物 II o (1.3g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、2-ブチル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]ベンゾフラン (0.42g, 42%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 109 を得た。

融点 212~218°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.941 (t, J=7Hz, 3H), 1.30-1.55 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 2H), 2.83 (t, J=7Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.82 (d, J=9Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.84 (d, J=9Hz, 1H), 7.87 (d, J=6Hz, 2H), 8.72 (d, J=6Hz, 2H).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>HCl<sub>0.2</sub>H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C:66.03, H:6.09, N:3.77

計算値 (%) C:66.09, H:6.21, N:3.85

#### 実施例 110

7-メトキシ-2-(2-メチルプロピル)-4-[1-オキソ-2-(4-



ピリジル) エチル] ベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 1 1 0)

参考例 1 6 で得られた化合物 II p (1. 8g) を用い、実施例 9 8 と同様の方法により、7-メトキシ-2-(2-メチルプロピル)-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル) エチル] ベンゾフラン (1. 2g, 56%) を白色結晶として得た。  
得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 0 を得た。  
融点 193~198℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0. 970 (d, J=7Hz, 6H), 2. 05-2. 20 (m, 1H), 2. 70 (d, J=7Hz, 2H), 4. 12 (s, 3H), 4. 64 (s, 2H), 6. 82 (d, J=9Hz, 1H), 7. 13 (s, 1H), 7. 77-7. 88 (m, 3H), 8. 71 (d, J=7Hz, 2H).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>HCl として

実測値 (%) C: 66. 64, H: 6. 16, N: 3. 90

計算値 (%) C: 66. 76, H: 6. 16, N: 3. 89

実施例 1 1 1

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル) エチル]-2-フェニルベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 1 1 1)

参考例 1 9 で得られた化合物 II s (2. 30g) を用い、実施例 9 8 と同様な方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル) エチル]-2-フェニルベンゾフラン (1. 30g, 26. 6%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 1 を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 4. 12 (s, 3H), 4. 94 (s, 2H), 7. 16 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 4-7. 6 (m, 3H), 7. 90 (s, 1H), 7. 97 (d, J=7Hz, 2H), 8. 04 (d, J=5. 5Hz, 2H), 8. 18 (d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 92 (d, J=5. 5Hz, 2H).

MASS (m/e) 343 (M<sup>+</sup>), 251, 223.

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·0. 1H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C: 69. 07, H: 4. 73, N: 3. 80

計算値 (%) C: 69. 24, H: 4. 81, N: 3. 67

## 実施例 1 1 2

2 - (2 - エチルフェニル) - 7 - メトキシ - 4 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] ベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 1 1 2)

参考例 2 0 で得られた化合物 II t (3.0g) を用い、実施例 9 8 と同様な方法により、2 - (2 - エチルフェニル) - 7 - メトキシ - 4 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] ベンゾフラン (1.00g, 27.8%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 2 を得た。

融点 186~188℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.19(t, J=7Hz, 3H), 2.87(q, J=7Hz, 2H), 4.11(s, 3H), 4.93(s, 2H), 7.18(d, J=8.5Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.61(s, 1H), 7.75(d, J=7.5Hz, 1H), 8.02(d, J=6Hz, 2H), 8.21(d, J=8.5Hz, 1H), 8.89(d, J=6Hz, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2960, 2920, 1654, 1618, 1573.

MASS (m/e) 371(M<sup>+</sup>), 279.

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·HClとして

実測値 (%) C:70.69, H:5.45, N:3.46.

計算値 (%) C:70.66, H:5.45, N:3.43.

## 実施例 1 1 3

2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 7 - メトキシ - 4 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] ベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 1 1 3)

参考例 2 1 で得られた化合物 II u (2.50g) を用い、実施例 9 8 と同様な方法により 2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 7 - メトキシ - 4 - [1 - オキソ - 2 - (4 - ピリジル) エチル] ベンゾフラン (1.10g, 37.0%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 3 を得た。

融点 184~185℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.23(d, J=6.5Hz, 6H), 3.44(sep, J=6.5Hz, 1H), 4.11(s,

3H), 4.94 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5Hz, 7Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (d, J=7Hz, 1H), 8.02 (d, J=6Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.90 (d, J=6Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2950, 1653, 1618, 1577.

MASS (m/e) 385 ( $\text{M}^+$ ), 293.

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$  として

実測値 (%) C: 71.00, H: 5.73, N: 3.35

計算値 (%) C: 71.16, H: 5.74, N: 3.32

#### 実施例 114

4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン・2塩酸塩 (化合物 114)

参考例 17 で得られた化合物 II q (2.0g) を用い、実施例 97 と同様の方法により、4-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン (0.18g, 9.1%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 114 を得た。

融点 263~266℃

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.16 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.34 (d, J=9Hz, 1H), 8.40 (d, J=9Hz, 1H), 8.50 (d, J=6Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.97 (d, J=6Hz, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1675, 1630, 1585, 1350.

MASS (m/e) 416, 414, 412 ( $\text{M}^+$ ), 253, 252.

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 50.36, H: 3.68, N: 5.45

計算値 (%) C: 50.38, H: 3.54, N: 5.59

#### 実施例 115

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2-(4

ーピリジル) ベンゾフラン・2 塩酸塩 (化合物 1 1 5)

参考例 1 7 で得られた化合物 II q (2.6g) を用い、実施例 9 8 と同様の方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン (1.78g, 55.9%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 5 を得た。

融点 225~228℃

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.13(s, 3H), 5.00(s, 2H), 7.32(d, J=9Hz, 1H), 8.07(d, J=6Hz, 2H), 8.25(d, J=9Hz, 1H), 8.44(d, J=7Hz, 2H), 8.57(s, 1H), 8.9-9.0(m, 4H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1665, 1635, 1610, 1520, 1350.

MASS (m/e) 344( $M^+$ ), 252.

元素分析  $C_{21}H_{16}N_2O_3 \cdot 2.0HCl \cdot 2.0H_2O$ として

実測値 (%) C:55.74, H:4.82, N:6.10

計算値 (%) C:55.64, H:4.89, N:6.18

実施例 1 1 6

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン・2 塩酸塩 (化合物 1 1 6)

参考例 1 8 で得られた化合物 II r (3.0g) を用い、実施例 9 7 と同様の方法により、4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン (1.89g, 63.4%) を黄白色固体として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 1 6 を得た。

融点 226~227℃

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.14(s, 3H), 4.88(s, 2H), 7.24(d, J=9Hz, 1H), 7.53(dd, J=5Hz, 7Hz, 1H), 8.0-8.1(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.34(d, J=9Hz, 1H), 8.70(s, 2H), 8.73(d, J=5Hz, 1H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1670, 1605, 1580, 1310.

MASS [FAB(pos.), m/e] 417, 415, 413 ( $M^+$ ), 252.

元素分析  $C_{21}H_{14}N_2O_3Cl_2 \cdot 2HCl$ として

実測値 (%) C:51.71, H:3.26, N:5.62

計算値 (%) C:51.88, H:3.32, N:5.76

#### 実施例 117

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン・2塩酸塩 (化合物 117)

参考例 18 で得られた化合物 II r (4.0g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン (1.30g, 26.6%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 117 を得た。

融点 218~220℃

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.13 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 5H), 8.22 (d, J=8Hz, 1H), 8.72 (d, J=4Hz, 1H), 8.93 (d, J=6Hz, 2H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1670, 1610, 1470, 1305.

MASS (m/e) 344 ( $M^+$ ), 252.

元素分析  $C_{21}H_{16}N_2O_3 \cdot 2.0HCl \cdot 0.6H_2O$ として

実測値 (%) C:58.86, H:4.54, N:6.47

計算値 (%) C:58.92, H:4.52, N:6.54

#### 実施例 118

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-3-フェニルベンゾフラン・塩酸塩 (化合物 118)

参考例 22 で得られた化合物 II v (0.60g) を用い、実施例 98 と同様の方法により、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-3-フェニルベンゾフラン (0.25g, 35%) を白色固体として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 118 を得た。

融点 176~178℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 4.08(s, 3H), 4.77(s, 2H), 7.13-7.44(m, 6H), 7.80(d, J=6Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.84(d, J=6Hz, 1H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1674, 1618, 1402, 1304

MASS (m/e) 343(M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%) C:67.85, H:4.88, N:3.52

計算値(%) C:67.95, H:4.92, N:3.60

#### 実施例 119

4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキシエチル]-3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシベンゾフラン(化合物 119)

(工程A) (±)-4-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-3-エトキシカルボニル-7-メトキシベンゾフラン(化合物 119a)

参考例 10 で得られた化合物 II j (0.28g) を用い、実施例 45 工程 A と同様の方法により、化合物 119A (0.31g, 70%) を淡黄色固体として得た。

融点 133~135℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.22(t, J=7Hz, 3H), 2.40(d, J=5Hz, 1H), 3.34(dd, J=4, 13Hz, 1H), 3.76(dd, J=10, 13Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 4.02(s, 3H), 4.07-4.23(m, 2H), 5.30-5.46(m, 1H), 6.82(d, J=8Hz, 1H), 7.32(d, J=8Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.46(s, 2H).

(工程B) (化合物 119)

工程 A で得られた化合物 119A (0.30g) を用い、実施例 95 と同様の方法により、化合物 119 (0.28g, 95%) を白色固体として得た。

融点 105~115℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.16(t, J=7Hz, 3H), 3.88(s, 2H), 4.00-4.15(m, 5H),

4. 69 (s, 2H), 6. 87 (d, J=8Hz, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 95 (d, J=8Hz, 1H), 8. 51 (s, 2H).

#### 実施例 1 2 0

3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]ベンゾフラン (化合物 1 2 0)

実施例 1 1 9 で得られた化合物 1 1 9 (0. 04g) を DMF-メタノール (1 : 1) (1. 0ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0. 016g) を加え、常温常圧にて 6 時間水素添加反応を行った。触媒除去後、濾液を濃縮した。残渣に水および飽和重曹水を加え、析出物を濾取し、乾燥することにより化合物 1 2 0 (0. 02g, 9%) を白色固体として得た。

融点 111~117℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1. 18 (t, J=7Hz, 3H), 3. 92 (s, 2H), 4. 03 (q, J=7Hz, 2H), 4. 07 (s, 3H), 4. 29 (s, 2H), 6. 82 (d, J=9Hz, 1H), 7. 22 (d, J=6Hz, 2H), 7. 69 (s, 1H), 7. 75 (d, J=9Hz, 1H), 8. 56 (d, J=6Hz, 2H).

#### 実施例 1 2 1

5-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン (化合物 1 2 1)

参考例 4 1 で得られる化合物 II a o (0. 432g) を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 1 2 1 (0. 229g, 33%) を白色固体として得た。

融点 174~178℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1. 51 (s, 6H), 3. 92 (s, 3H), 5. 77 (d, J=10, 1H), 6. 82 (d, J=8. 7 Hz, 1H), 6. 95 (d, J=10, 1H), 7. 29 (d, J=8. 7Hz, 1H), 7. 41-7. 52 (brs, 1H), 8. 58 (s, 2H). MASS (m/e) 378 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1660, 1480, 1280.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C: 57. 12, H: 4. 37, N: 7. 23

計算値 (%) C: 57. 01, H: 4. 25, N: 7. 39

## 実施例 1 2 2

5 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 8 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾピラン (化合物 1 2 2)

参考例 4 2 で得られた化合物 II a p (1.05g) を用い、実施例 1 と同様の方法により化合物 1 2 2 (0.94g, 56%) を白色固体として得た。

融点 155~156°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.42(s, 6H), 1.82(t, J=7.2Hz, 2H), 3.05(t, J=7.2Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 6.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.28(d, J=8.3Hz, 1H), 7.38-7.59(brs, 1H), 8.56(s, 2H)

MASS (m/e) 380(M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1680, 1480, 1280.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:56.71, H:4.84, N:7.22

計算値 (%) C:56.71, H:4.76, N:7.35

## 実施例 1 2 3

5 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジルアミノカルボニル) - 8 - メトキシ - スピロ [ベンゾピラン - 2, 1' - シクロペンタン] (化合物 1 2 3)

参考例 4 3 で得られた化合物 II a q (1.67g) を用い、実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 2 3 (1.44g, 55%) を白色固体として得た。

融点 129~131°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-2.32(m, 8H), 3.90(s, 3H), 5.82(d, J=9.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.2Hz, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.2Hz, 1H), 7.39-7.51(brs, 1H), 8.55(s, 2H)

MASS (m/e) 404(M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1670, 1480, 1270.

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として



実測値 (%) C:59.13, H:4.54, N:6.66

計算値 (%) C:59.27, H:4.48, N:6.91

#### 実施例 1 2 4

8-メトキシ-5-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]・メタンスルホン酸塩 (化合物 1 2 4)

参考例 4 5 で得られた化合物 II a s (0.96g) を用い、実施例 6 と同様の方法により、8-メトキシ-5-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (1.14g, 92%) を白色固体として得た。得られた固体を実施例 5 0 と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物 1 2 4 を得た。

融点 231~233℃

NMR(DMSO,  $\delta$ , ppm) 1.45-1.93(m, 10H), 2.30(s, 3H), 2.92(t, J=5Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 6.94(d, J=8Hz, 1H), 7.21(d, J=8Hz, 1H), 8.20(d, J=7Hz, 2H), 8.72(d, J=7Hz, 2H), 11.4(s, 1H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1690, 1510, 1270.

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C:57.78, H:6.10, N:6.15

計算値 (%) C:57.81, H:6.05, N:6.42

#### 実施例 1 2 5

8-メトキシ-5-[2-(4-ピリジル)エテニル]-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]・塩酸塩 (化合物 1 2 5)

(工程 A) 5-[1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)エチル]-8-メトキシ-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]  
(化合物 1 2 5 a)

実施例 1 2 7 で得られる化合物 1 2 7 (0.78g) をメタノール (8ml) に溶解し、

氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.18g) を加えた。室温で2時間攪拌した後、再度氷冷し、希塩酸を滴下した。溶媒留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより化合物 1 2 5 a (0.63g, 80%) を白色結晶として得た。

融点 153~156℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.36-2.07(m, 10H), 2.30-2.50(m, 1H), 2.70-3.10(m, 3H), 3.83(s, 3H), 4.99-5.10(m, 1H), 6.78(d, J=8.2Hz, 1H), 7.02(d, J=8.2Hz, 1H), 7.08(d, J=6.8Hz, 2H), 8.46(d, J=6.8Hz, 2H).

MASS(m/e) 339(M<sup>+</sup>)

(工程B) (化合物 1 2 5)

工程Aで得られた化合物 1 2 5 a (0.58g) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、8-メトキシ-5-[2-(4-ピリジル)エテニル]-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (0.355g, 65%) を黄色固体として得た。得られた固体を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 2 5 を得た。

融点 208~215℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.49-1.99(m, 10H), 2.95(t, J=6.8Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 6.80(d, J=8.5Hz, 1H), 7.00(d, J=15Hz, 1H), 7.29(d, J=8.5Hz, 1H), 7.70-7.90(m, 3H), 8.50-8.67(m, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1620, 1580, 1500.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.2H<sub>2</sub>Oとして

実測値 (%) C:69.75, H:6.74, N:3.82

計算値 (%) C:69.78, H:6.80, N:3.87

実施例 1 2 6

8-メトキシ-5-[2-(4-ピリジル)エテニル]-スピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]・塩酸塩 (化合物 1 2 6)

(工程A) 5- [1-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル) エチル] -8-メトキシスピロ [3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]  
(化合物 1 2 6 a)

実施例 1 2 8 で得られる化合物 1 2 8 (0.73g) を用い、実施例 1 2 5 工程 A と同様の方法により、化合物 1 2 6 a (0.47g, 64%) を白色固体として得た。

融点 123~133℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.20-1.90 (m, 12H), 2.29-2.45 (m, 1H), 2.68-3.15 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.98-5.12 (m, 1H), 6.78 (d, J=9Hz, 1H), 7.01 (d, J=9Hz, 1H), 7.08 (d, J=6Hz, 2H), 8.47 (d, J=6Hz, 2H).

(工程B) (化合物 1 2 6)

工程Aで得られた化合物 1 2 6 a (0.48g) を用い、実施例 6 7 と同様の方法により、8-メトキシ-5- [2-(4-ピリジル) エテニル] -スピロ [3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン] (0.14g, 31%) を黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸塩化し、化合物 1 2 6 を得た。

融点 222~230℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.25-2.00 (m, 12H), 2.90 (t, J=7Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.80 (d, J=9Hz, 1H), 6.97 (d, J=16Hz, 1H), 7.75-7.90 (m, 4H), 8.59 (d, J=6Hz, 2H).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>·HCl·0.1H<sub>2</sub>Oとして

実測値 (%) C:70.68, H:7.04, N:3.65

計算値 (%) C:70.71, H:7.07, N:3.75

実施例 1 2 7

8-メトキシ-5- [1-オキソ-2-(4-ピリジル) エチル] -スピロ [3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] ・塩酸塩 (化合物 1 2 7)

参考例 4 4 で得られる化合物 II a r (1.83g) を用い、実施例 9 8 と同様の方

法により、8-メトキシ-5-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[3,4-ジヒドロベンゾピラン-2,1'-シクロペンタン]

(1.61g, 72%)を淡黄色固体として得た。得られた固体を実施例51と同様の方法により塩酸塩化し、化合物127を得た。

融点 186~192℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-2.07(m, 10H), 3.06(t, J=6.8Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 4.59(s, 2H), 6.80(d, J=8.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.88(d, J=6.7Hz, 2H), 8.72(d, J=6.7Hz, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1670, 1560, 1280.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.4H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%) C:66.19, H:6.75, N:3.72

計算値(%) C:66.19, H:6.56, N:3.68

#### 実施例128

8-メトキシ-5-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[3,4-ジヒドロベンゾピラン-2,1'-シクロヘキサン]・塩酸塩

参考例46で得られた化合物IIa t (2.1g)を用い、実施例98と同様の方法により、8-メトキシ-5-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[3,4-ジヒドロベンゾピラン-2,1'-シクロヘキサン] (1.2g, 48%)を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例51と同様の方法により塩酸塩化し、化合物128を得た。

融点 185~194℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.25-1.90(m, 12H), 3.01(t, J=7Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 4.56(s, 2H), 6.82(d, J=9Hz, 1H), 7.51(d, J=9Hz, 1H), 7.82(d, J=6Hz, 2H), 8.71(d, J=6Hz, 2H).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>Oとして

実測値(%) C:66.34, H:6.84, N:3.45

計算値 (%) C:66.27, H:6.88, N:3.51

#### 実施例 129

7-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-4-メトキシ-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 129)

参考例 48 で得られた化合物 II a v (1.00g) を用い、実施例 1 と同様な方法により、化合物 129 (1.33g, 84%) を淡黄色結晶として得た。

融点 156~158°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.80-2.29(m, 8H), 3.20(s, 2H), 3.91(s, 3H), 6.58(d, J=9Hz, 1H), 7.99(d, J=9Hz, 1H), 8.54(s, 2H), 9.42(s, 1H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1690, 1552, 1495, 1271.

MASS(m/e) 392(M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:58.06, H:4.56, N:6.94

計算値 (%) C:58.03, H:4.61, N:7.12

#### 実施例 130

4-メトキシ-7-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]・メタンスルホン酸塩 (化合物 130)

参考例 48 で得られた化合物 II a v (1.00g) を用い、実施例 6 と同様な方法により、4-メトキシ-7-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (0.88g, 63%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例 50 と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物 130 を得た。

融点 164°C (分解)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.75-1.88(m, 6H), 2.10-2.22(m, 2H), 2.31(s, 3H), 3.18

(s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.76 (d, J=9Hz, 1H), 7.72 (d, J=9Hz, 1H), 8.13 (d, J=7Hz, 1H), 8.75 (d, J=7Hz, 1H), 10.5 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1693, 1612, 1512, 1267.

MASS (m/e) 324 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C:56.45, H:5.78, N:6.52

計算値 (%) C:58.41, H:5.82, N:6.58

### 実施例 131

7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)エテニル]-4-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 131)

(工程A) 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 131a)

参考例 47 で得られた化合物 IIa u (1.00g) を用い、実施例 45 工程 A と同様な方法により、化合物 131a (1.32g, 78%) を淡黄色結晶として得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.70-2.20 (m, 8H), 2.91 (d, J=9Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.25 (dd, J=5, 13Hz, 1H), 3.61 (dd, J=9, 13Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.94-5.03 (m, 1H), 6.35 (d, J=9Hz, 1H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

MASS (m/e) ( $\text{M}^+$ ) 393

(工程B) (化合物 131)

工程Aで得られた化合物 131a (0.66g) を用い、実施例 67 と同様な方法により、化合物 131 (0.55g, 87%) を黄色結晶として得た。

融点 99~101°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.65-2.20 (m, 8H), 3.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.38 (d, J=9Hz, 1H), 7.13 (d, J=9Hz, 1H), 7.45 (d, J=17Hz, 1H), 7.50 (d, J=17Hz, 1H), 8.43 (s, 2H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1612, 1556, 1500, 1232.

MASS(m/e) 375( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}_2$ として

実測値(%) C:64.14, H:5.19, N:3.57

計算値(%) C:63.84, H:5.09, N:3.72

### 実施例 1 3 2

7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン](化合物 1 3 2)

実施例 1 3 1 工程 A で得られた化合物 1 3 1 a (0.66g) を用い、実施例 9 5 と同様な方法により、化合物 1 3 2 (0.23g, 35%) を白色結晶として得た。

融点 70~72°C

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.78-2.24(m, 8H), 3.16(s, 2H), 3.90(s, 3H), 4.63(s, 2H), 6.51(d, J=9Hz, 1H), 7.82(d, J=9Hz, 1H), 8.49(s, 2H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1668, 1427, 1297, 1093.

MASS(m/e) 391( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ として

実測値(%) C:61.30, H:4.84, N:3.41

計算値(%) C:61.24, H:4.88, N:3.57

### 実施例 1 3 3

4-メトキシ-7-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン](化合物 1 3 3)

参考例 4 9 で得られた化合物 II a w (0.86g) を用い、実施例 9 8 と同様な方法により、化合物 1 3 3 (0.42g, 40%) を白色結晶として得た。

融点 101~103°C

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.73-2.17(m, 8H), 3.11(s, 2H), 3.88(s, 3H), 4.26(s, 2H),

6.49 (d, J=9Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.81 (d, J=9Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1680, 1612, 1430, 1248.

MASS (m/e) 323 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ として

実測値 (%) C: 74.63, H: 6.68, N: 4.26

計算値 (%) C: 74.28, H: 6.54, N: 4.33

#### 実施例 134

7-(3,5-ジクロロ-4-ピリジルアミノカルボニル)-4-メトキシ-  
スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物  
134)

参考例52で得られた化合物IIaz (0.70g) を用い、実施例1と同様な方法  
により、化合物134 (0.73g, 66%) を白色結晶として得た。

融点 168~170°C

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.84-1.96 (m, 4H), 2.24-2.31 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 6.67 (d,  
J=9Hz, 1H), 7.60 (d, J=9Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.78 (s, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1689, 1641, 1490, 1286.

MASS (m/e) 394 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ として

実測値 (%) C: 54.57, H: 4.05, N: 6.95

計算値 (%) C: 54.70, H: 4.08, N: 7.09

#### 実施例 135

4-メトキシ-7-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[1,3-ベ  
ンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]・メタンスルホン酸塩 (化合物  
135)

参考例52で得られた化合物IIaz (0.84g) を用い、実施例6と同様な方法  
により、4-メトキシ-7-(4-ピリジルアミノカルボニル)-スピロ[1,



3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (0.34g, 31%) を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例50と同様の方法によりメタンスルホン酸塩化し、化合物135を得た。

融点 133~134℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.77-1.83(m, 4H), 2.06-2.22(m, 4H), 2.31(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.84(d, J=9Hz, 1H), 7.36(d, J=9Hz, 1H), 8.18(d, J=7Hz, 2H), 8.73(d, J=7Hz, 2H), 10.9(s, 1H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1637, 1508, 1280, 1120.

MASS (m/e) 326(M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H·0.3H<sub>2</sub>O として

実測値 (%) C:53.34, H:5.20, N:6.58

計算値 (%) C:53.34, H:5.32, N:6.55

#### 実施例136

4-メトキシ-7-[2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン]・塩酸塩(化合物136)

実施例138で得られた化合物138(0.86g)を用い、実施例120と同様な方法により、4-メトキシ-7-[2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン](0.078g, 99%)を淡黄色結晶として得た。得られた結晶を実施例51と同様の方法により塩酸塩化し、化合物136を得た。

融点 160~162℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 1.71-2.01(m, 8H), 2.89(t, J=7Hz, 2H), 3.15(t, J=7Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 6.51(d, J=9Hz, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 7.83(d, J=6Hz, 2H), 8.79(d, J=6Hz, 2H).

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1640, 1508, 1456, 1333

MASS (m/e) 311(M<sup>+</sup>)

元素分析  $C_{19}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として

実測値 (%) C: 64.82, H: 6.35, N: 3.82

計算値 (%) C: 64.93, H: 6.42, N: 3.99

#### 実施例 137

4-メトキシ-7-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]・塩酸塩 (化合物  
137)

実施例 139 で得られる化合物 139 (0.76g) を用い、実施例 120 と同様の  
方法により、4-メトキシ-7-[1-フェニル-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]

(0.75g, 98%) を淡黄色油状物として得た。得られた結晶を実施例 51 と同様の  
方法により塩酸塩化し、化合物 137 を得た。

融点 179~182°C

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-2.00 (m, 8H), 3.64-3.71 (m, 2H), 3.72 (s, 3H),  
4.48 (t, J=8Hz, 1H), 6.51 (d, J=9Hz, 1H), 6.76 (d, J=9Hz, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H),  
7.84 (d, J=5Hz, 2H), 8.75 (d, J=5Hz, 2H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1645, 1633, 1504.

MASS (m/e) ( $M^+$ ) 387

元素分析  $C_{25}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$ として

実測値 (%) C: 70.07, H: 6.23, N: 3.17

計算値 (%) C: 69.94, H: 6.24, N: 3.26

#### 実施例 138

7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)エチル]-4-メトキシ-  
スピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物  
138)

(工程A) 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-ヒドロキシエ

チル] - 4 - メトキシースピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 1' - シクロペンタン] (化合物 138a)

参考例 50 で得られた化合物 II a x (0.47g) を用い、実施例 45 工程 A と同様な方法により、化合物 138a (0.73g, 92%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.75-2.15 (m, 8H), 3.09 (d, J=6Hz, 1H), 3.31 (dd, J=6, 13Hz, 1H), 3.51 (dd, J=9, 13Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.09-5.15 (m, 1H), 6.46 (d, J=9Hz, 1H), 1H), 6.79 (d, J=9Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

MASS (m/e) 395 (M<sup>+</sup>)

工程 B (化合物 138)

工程 A で得られた化合物 138a (0.74g) を用い、実施例 67 と同様な方法により、化合物 138 (0.59g, 80%) を黄色結晶として得た。

融点 100~101°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.82-1.94 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 6.51 (d, J=9Hz, 1H), 6.87 (d, J=9Hz, 1H), 7.30 (d, J=16Hz, 1H), 7.42 (d, J=16Hz, 1H), 8.45 (s, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1618, 1452, 1288, 1113.

MASS (m/e) 377 (M<sup>+</sup>)

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

実測値 (%) C:60.39, H:4.49, N:3.65

計算値 (%) C:60.33, H:4.53, N:3.70

実施例 139

4 - メトキシ - 7 - [1 - フェニル - 2 - (4 - ピリジル) エテニル] - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 1' - シクロペンタン] (化合物 139)

(工程 A) 7 - [1 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - (4 - ピリジル) エチル] - 4 - メトキシースピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 1' - シク

ロペンタン] (化合物 1 3 9 a)

参考例 5 3 で得られた化合物 II b a (4.90g) を用い、実施例 4 7 工程 A と同様な方法により、化合物 1 3 9 (5.34g, 84%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.69-2.10 (m, 8H), 3.10 (s, 1H), 3.46 (d, J=12Hz, 1H), 3.69 (d, J=12Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (d, J=9Hz, 1H), 6.71 (d, J=9Hz, 1H), 6.93 (d, J=6Hz, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H), 8.37 (d, J=6Hz, 2H).

MASS (m/e) 403 (M<sup>+</sup>)

(工程 B) (化合物 1 3 9) (E/Z 混合物)

工程 A で得られた化合物 1 3 9 a (2.0g) を用い、実施例 6 7 と同様な方法により、化合物 1 3 9 (0.76g, 40%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.83-2.22 (m, 8H), 3.88 (s, 3H $\times$ 0.75), 3.92 (s, 3H $\times$ 0.25), 6.39 (s, 2H $\times$ 0.75), 6.49-6.53 (m, 2H $\times$ 0.25), 6.79 (d, J=6Hz, 2H $\times$ 0.75), 6.88 (s, 1H $\times$ 0.25), 7.00 (d, J=6Hz, 2H $\times$ 0.25), 7.20 (s, 1H $\times$ 0.75), 7.15-7.38 (m, 5H), 8.31 (d, J=6Hz, 2H $\times$ 0.75), 8.40 (d, J=6Hz, 2H $\times$ 0.25).

MASS (m/e) 385 (M<sup>+</sup>)

実施例 1 4 0

7 - [2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - オキソエチル] - 4 -  
メトキシ - スピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 1' - シクロペンタン]  
(化合物 1 4 0)

実施例 1 3 8 工程 A で得られた化合物 1 3 8 a (1.50g) を用い、実施例 9 5 と同様な方法により、化合物 1 4 0 (0.77g, 52%) を白色結晶として得た。

融点 110~112°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.83-1.96 (m, 4H), 2.18-2.28 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.61 (d, J=9Hz, 1H), 7.47 (d, J=9Hz, 1H), 8.50 (s, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1633, 1448, 1286, 1263.

MASS (m/e) 393 (M<sup>+</sup>)

元素分析  $C_{19}H_{17}NO_4Cl_2$ として

実測値 (%) C:58.05, H:4.32, N:3.52

計算値 (%) C:57.88, H:4.35, N:3.55

#### 実施例 1 4 1

4-メトキシ-7-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[1,3-ベンゾジオキサール-2,1'-シクロペンタン]・塩酸塩 (化合物  
1 4 1)

参考例 5 1 で得られた化合物 II a y (1.0g) を用い、実施例 9 8 と同様な方法  
により、4-メトキシ-7-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ  
[1,3-ベンゾジオキサール-2,1'-シクロペンタン] (0.33g,  
27%) を白色結晶として得た。得られた結晶を実施例 5 1 と同様の方法により塩酸  
塩化し、化合物 1 4 1 を得た。

融点 110~111℃

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-1.88 (m, 4H), 2.18-2.28 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.62 (s,  
2H), 6.82 (d, J=9Hz, 1H), 7.38 (d, J=9Hz, 1H), 7.92 (d, J=5Hz, 2H), 8.84 (d, J=  
5Hz, 2H).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 1668, 1633, 1446, 1119.

#### 実施例 1 4 2

7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチニル]-スピロ [2,3-ジ  
ヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (化合物 1 4 2)

(工程 A) 6-ブロモ-4-[1,2-ジブロモ-2-(4-ピリジル)エチ  
ル]-7-メトキシスピロ [2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シク  
ロペンタン] (化合物 1 4 2 a)

実施例 7 4 で得られた (E)-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エ  
テニル]-スピロ [2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタ  
ン] (0.18g) のジクロロメタン (15ml) 溶液に、0℃で臭素 (0.1ml) を滴下し、

同温で30分撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）で精製することにより、化合物142a（0.26g, 81.2%）を淡黄色結晶として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.50-2.15(m, 8H), 3.24(d,  $J=15.3$ Hz, 1H), 3.65(d,  $J=15.8$ Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 5.90(d,  $J=11.8$ Hz, 1H), 6.15(d,  $J=12.3$ Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.67(d,  $J=5.9$ Hz, 2H), 8.69(d,  $J=5.4$ Hz, 2H).

（工程B）6-ブromo-7-メトキシ-4-[2-(4-ピリジル)エチニル]ースピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]  
（化合物142b）

工程Aで得られた化合物142a（0.25g）のTHF(9ml)溶液に、0℃でカリウムtert-ブトキシド（0.15g）を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）で精製することにより、化合物142b（0.12g, 68.2%）を淡黄色結晶として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.70-1.95(m, 6H), 2.05-2.25(m, 2H), 3.32(s, 2H), 3.88(s, 3H), 6.97(s, 1H), 7.39(d,  $J=5.4$ Hz, 2H), 8.60(d,  $J=5.4$ Hz, 2H).

MASS(m/e) 383, 385( $M^+$ ).

（工程C）（化合物142）

アルゴン雰囲気下、工程Bで得られた化合物142b（0.1g）のTHF溶液（2.6ml）を-78℃に冷却した後、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液（1.7M）（0.2ml）を滴下した。同温で1時間撹拌した後、反応液に1N塩酸を滴下してpH7とし、室温で1時間撹拌した。反応液に少量の水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）で精製することにより、化合物142（0.014g, 17.4%）を淡黄色結晶として得た。

融点 128～131℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.42(s, 6H), 3.15(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.94(s, 2H), 7.62(d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.99(d,  $J=8.4$ Hz, 2H).

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2216, 1589, 1506.

MASS(m/e) 305( $M^+$ ).

#### 実施例143

7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(*N*-オキソ-4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン]  
(化合物143)

実施例100で得られる、7-メトキシ-4-[1-オキソ-2-(4-ピリジル)エチル]-スピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロペンタン] (0.27g) のジクロロメタン (8.3ml) 溶液に、0℃で $m$ -クロロ過安息香酸 (0.72g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝15／1）で精製することにより、化合物143（0.07g, 24.8%）を淡黄色結晶として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.72-1.91(m, 6H), 2.10-2.16(m, 2H), 3.51(s, 2H), 3.95(s, 3H), 4.24(s, 2H), 6.81(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.18(d,  $J=6.9$ Hz, 2H), 7.45(d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 8.20(d,  $J=6.9$ Hz, 2H).

MASS(m/e) 339( $M^+$ ).

#### 実施例144

7-メトキシ-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-スピロ[2,

3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 144)

(工程 A) 7-メトキシ-4-トリブチルスタニルスピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 144a)

アルゴン雰囲気下、参考例 1 工程 C で得られる化合物 II a-c (2.0g) の THF 溶液 (80ml) を -78℃ に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.70M) (5.0ml) を滴下した。同温で 1 時間攪拌した後、クロロトリブチルスズ (2.1ml) を滴下し、室温で 2 時間、60℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、減圧乾燥し粗製の目的物を得た。このものは精製せず直ちに次の工程に使用した。

(工程 B) (化合物 144)

4-ブロモ安息香酸メチル (1.67g)、酢酸パラジウム (0.18g)、炭酸ナトリウム (2.10g)、ジメチルホルムアミド (DMF) (70ml) の混合物に工程 A で得られた化合物 144a の DMF 溶液 (30ml) を加え、80℃ で 1 時間攪拌した。反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/20) で精製することにより、化合物 144 (1.35g, 55.6%) を無色結晶として得た。

融点 116~122℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.42 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1720, 1606.

MASS (m/e) 312 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> として

実測値 (%) C: 73.19, H: 6.58, N: 0.12

計算値 (%) C: 73.06, H: 6.45, N: 0.00.

実施例 145

4-(4-カルボキシフェニル)-7-メトキシスピロ[2, 3-ジヒドロ



ベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 1 4 5)

実施例 1 4 4 で得られた化合物 1 4 4 (1.0g)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0ml)、およびエタノール (40ml) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶解した。濃塩酸を滴下して生成した析出物を濾取、水で洗浄し、乾燥することにより化合物 1 4 5 (0.82g, 85.9%) を白色結晶として得た。

融点 249~252°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.42 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=7.9Hz, 2H), 12.94 (brs, 1H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1681, 1606.

MASS (m/e) 298 (M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> として

実測値 (%) C: 72.51, H: 6.18, N: 0.15

計算値 (%) C: 72.47, H: 6.08, N: 0.00.

実施例 1 4 6

7-メトキシ-4-[3-(メトキシカルボニル)フェニル]-スピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 1 4 6)

4-ブロモ安息香酸メチル (1.67g)、酢酸パラジウム (0.18g)、炭酸ナトリウム (2.10g)、ジメチルホルムアミド (DMF) (70ml) の混合物に実施例 1 4 4 工程 A で得られた化合物 1 4 4 a の DMF 溶液 (30ml) を加え、80°C で 1 時間攪拌した。反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/20) で精製することにより、化合物 1 4 6 (1.69g, 69.5%) を淡黄色結晶として得た。

融点 89~91°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.42 (s, 6H), 3.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),

6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.4Hz, 1H), 7.76 (dd, 7.76 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.5Hz, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1716.

MASS (m/e) 312 ( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 1 4 7

4 - (3 - カルボキシフェニル) - 7 - メトキシスピロ [2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2, 1' - シクロペンタン] (化合物 1 4 7)

実施例 1 4 6 で得られた化合物 1 4 6 (1.3g)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.4ml)、およびエタノール (50ml) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶解した。濃塩酸を滴下して生成した析出物を濾取、水で洗浄し、乾燥することにより化合物 1 4 7 (1.15g, 92.7%) を白色結晶として得た。

融点 220~225°C

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.42 (s, 6H), 3.12 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.4Hz, 1H), 7.72 (dd, J=6.4, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=6.4, 1.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.5Hz, 1H), 13.17 (brs, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1683.

MASS (m/e) 298 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$  として

実測値 (%) C: 72.21, H: 6.02, N: 0.05

計算値 (%) C: 72.47, H: 6.08, N: 0.00

MASS (m/e) 325 ( $\text{M}^+$ )

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

実測値 (%) C: 62.62, H: 5.72, N: 3.91

計算値 (%) C: 62.76, H: 5.60, N: 3.85

#### 参考例 1

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II a)

(工程A) 2-(2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ)-4-ブロモアニソール (化合物II a-a)

5-ブロモ-2-メトキシフェノール (17.8g)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (13.0ml)、炭酸カリウム (18.2g) およびDMF (150ml) の混合物を80℃で2時間攪拌した。トルエンで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去することにより、化合物II a-a (22.2g, 98.4%) を無色油状物として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.76(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.48(s, 2H), 4.96(s, 1H), 5.05(s, 1H), 6.92(d, J=8.41Hz, 1H), 7.04-7.11(m, 2H).

(工程B) 3-ブロモ-6-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)フェノール (化合物II a-b)

工程Aで得られた化合物II a-a (22.2g) を1-メチルピロリジノン(50ml) に溶解し、180℃で5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、化合物II a-b (19.6g, 88.5%) を無色油状物質として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.74(s, 3H), 3.37(s, 2H), 3.79(s, 3H), 4.31(s, 1H), 4.68(s, 1H), 6.81(d, J=8.58Hz, 1H), 7.00(d, J=8.91Hz, 1H).

(工程C) 4-ブロモ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物II a-c)

工程Bで得られた化合物II a-b (19.6g) を88%ギ酸(80ml)に溶解し、室温で24時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、トルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することによ

り、化合物II a - c (16.3g, 83.3%) を油状物質として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.43 (s, 6H), 2.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.79 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=8.57\text{Hz}$ , 1H).

MASS (m/z) 258, 256 ( $M^+$ )

(工程D) (化合物II a)

アルゴン雰囲気下、工程Cで得られた化合物II a - c (20.0g) のTHF溶液 (300ml) を $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.69M) (50.6ml) を滴下した。徐々に昇温して $-20^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、DMF (200ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に少量の水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン=9/1) で精製することにより、化合物II a (7.11g, 44.3%) を無色結晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.41 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.04 (d,  $J=8.25\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 1H), 9.85 (s, 1H).

MASS (m/z) 206, 191

#### 参考例 2

2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II b)

(工程A) 4-ブロモ-2-(3-オキソペンタン-2-イルオキシ) アニソール (化合物II b-a)

5-ブロモ-2-メトキシフェノール (50.0g), 2-ブロモ-3-ペンタノン (68.1g), 炭酸カリウム (52.8g) およびDMF (500ml) の混合物を $70^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。放冷後、水を加えエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:クロロホルム=1:1) にて精製し、化合物II b-a (86.8g, 94.0%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.93 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 1.39 (d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 2.47-2.75 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.92 (q,  $J=6.9$ Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.00 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H).

MASS (m/e) 287 ( $M^+$ ), 285.

(工程B) 4-ブロモ-2-(3-メチレンペンタン-2-イルオキシ)アニソール (化合物IIb-b)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (308.1g) を THF 11 に懸濁し、氷冷下 t-ブトキシカリウム (92.4g) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。この懸濁液に、工程Aで得られた化合物IIb-a (86.0g) の THF (500ml) 溶液を氷冷下、滴下し、2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:クロロホルム=1:1) にて精製し、化合物IIb-b (74.8g, 87.9%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.00 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 1.37 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H), 2.04 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.90 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H).

MASS (m/e) 286, 284 ( $M^+$ )

(工程C) 3-ブロモ-2-(2-エチル-2-ブテン-1-イル)-6-メトキシフェノール (化合物IIb-c)

工程Bで得られた化合物IIb-b (62.0g) を 1-メチルピロリジノン (68ml) に溶解し、170°C にて 2 時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、化合物IIb-c (73.9g) を粗精製の淡黄色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 0.99 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 1.48 (d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 2.04 (q,  $J=7.4$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.71 (q,  $J=6.9$ Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H).

MASS (m/e) 286, 284 (M<sup>+</sup>)

(工程D) 4-ブromo-2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物II b-d)

工程Cで得られた化合物II b-c (73.9g)をメタノール740mlに溶解し、氷冷下、硫酸(74ml)を滴下し、3時間加熱還流した。放冷後濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 8 : 1) にて精製し、化合物II b-d (70.9g, 化合物II b-bより83.0%)を淡黄色油状物として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 0.86 (t, J=7.4Hz, 6H), 1.69 (q, J=7.4Hz, 4H), 2.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.77 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H).

(工程E) 2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II b)

アルゴン雰囲気下、工程Dで得られた化合物II b-d (61.6g)のTHF溶液 (600ml)を-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウム (1.69Mヘキサン溶液、197ml)を滴下して、同温で2時間攪拌した。反応液にDMF (37ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン= 1 / 5) にて精製し、化合物II b (43.6g, 86.0%)を無色結晶として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 0.85 (t, J=7.4Hz, 6H), 1.70 (q, J=7.4Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

MASS (m/e) 234 (M<sup>+</sup>), 205.

### 参考例 3

7-メトキシスピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] -4-カルボアルデヒド (化合物II c)

(工程A) 4-ブロモ-2-(2-オキシシクロペンチルオキシ) アニソール  
(化合物IIc-a)

5-ブロモ-2-メトキシフェノール(120.0g)、2-クロロ-1-シクロペンタノン(100.0g)、炭酸カリウム(163.3g)およびDMF(1.2l)の混合物を70℃で3時間攪拌した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、化合物IIc-a(141.43g, 83.9%)を淡黄色油状物質として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.78-1.99(m, 3H), 2.21-2.40(m, 3H), 3.74(s, 3H), 4.95(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 6.92(d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 7.09(dd,  $J=2.0$ Hz, 9.4Hz, 1H), 7.22(d,  $J=2.0$ Hz, 1H).

MASS(m/z) 286, 284( $M^+$ )

(工程B) 4-ブロモ-2-(2-メチレンシクロペンチルオキシ) アニソール(化合物IIc-b)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(510.3g)をTHF2.5lに懸濁し、氷冷下t-ブトキシカリウム(153.1g)を加え、氷冷下、3時間攪拌した。この懸濁液に、工程Aで得られた化合物II d-a(141.43g)のTHF(1.0l)溶液を氷冷下、滴下し、1時間攪拌した。水を加え、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:1)にて精製し、化合物IIc-b(108.4g, 70.7%)を淡黄色油状物質として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.66-1.98(m, 4H), 2.21-2.42(m, 2H), 3.74(s, 3H), 5.01-5.05(m, 3H), 6.92(d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.08(dd,  $J=1.0$ Hz, 8.6Hz, 1H), 7.22(d,  $J=1.0$ Hz, 1H).

MASS(m/e) 284, 282( $M^+$ )

(工程C) 3-ブロモ-2-[(2-シクロペンテン-1-イル)メチル]-

6-メトキシフェノール (化合物IIc-c)

工程Bで得られた化合物IIc-b (108.4g)を1-メチルピロリジノン(110ml)に溶解し、170℃にて3時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、化合物IIc-c (129.7g)を粗精製の淡黄色油状物として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.78(m, 2H), 2.19-2.25(m, 4H), 3.43(s, 2H), 3.78(s, 3H), 5.06(t, J=2.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.9, 1H), 6.99(d, J=8.9Hz, 1H), 8.92(s, 1H).

MASS(m/e) 285, 283(M<sup>+</sup>)

(工程D) 4-ブロモ-7-メトキシスピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物IIc-d)

工程Cで得られた化合物IIc-c (129.7g)をメタノール1.3lに溶解し、氷冷下、硫酸(130ml)を滴下し、3時間加熱還流した。放冷後濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、化合物IIc-d (102.7g, 化合物II d-bより94.7%)を淡黄色結晶として得た。

融点 45~47℃

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 1.71-1.80(m, 6H), 1.96-2.01(m, 2H), 3.16(s, 2H), 3.74(s, 3H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=8.4Hz, 1H).

MASS(m/e) 285, 283(M<sup>+</sup>)

(工程E) (化合物IIc)

アルゴン雰囲気下、工程Dで得られた化合物IIc-d (102.7g)のTHF溶液(700ml)を-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウム(1.56Mヘキサン溶液、360ml)を滴下して、同温で1時間攪拌した。反応液にDMF(62ml)を加え、同温で2時間攪拌した後、反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を



飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、化合物IIc (77.4g, 91.9%)を無色結晶として得た。

融点 50～52℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.75-1.86(m, 6H), 1.92-2.02(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.86(s, 3H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 9.88(s, 1H).

MASS (m/e) 232 ( $M^+$ )

#### 参考例 4

7-メトキシースピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロヘキサン]-4-カルボアルデヒド (化合物II d)

(工程A) 4-ブロモ-2-(2-オキシシクロヘキシルオキシ)アニソール (化合物II d-a)

5-ブロモ-2-メトキシフェノール (120.0g)、2-クロロ-1-シクロヘキサノン (108.0g)、炭酸カリウム (163.3g) およびDMF (1.2l) の混合物を70℃で3時間攪拌した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）にて精製し、化合物II d-a (138.5g, 78.3%)を淡黄色結晶として得た。

融点 71～73℃

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.54-2.02(m, 5H), 2.28-2.33(m, 2H), 2.50-2.73(m, 1H), 3.75(s, 3H), 5.03(m, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.98(d, J=2.5Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H).

MASS (m/e) 300, 298 ( $M^+$ ), 204, 202

(工程B) 4-ブロモ-2-(2-メチレンシクロヘキシルオキシ)アニソール (化合物II d-b)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (476.0g) をTHF 1.3l に懸濁し、氷冷

下 t-ブトキシカリウム (143.0g) を加え、氷冷下、3 時間攪拌した。この懸濁液に、工程 A で得られた化合物 II d - a (138.5g) の THF (1.0l) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム = 1 : 1) にて精製し、化合物 II d - b (133.7g, 97.3%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.44-1.89 (m, 6H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (t, J=4.0Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.5Hz, 1H).

MASS (m/e) 298, 296 ( $M^+$ ), 204, 202

(工程 C) 3-ブロモ-2-[(2-シクロヘキセン-1-イル)メチル]-6-メトキシフェノール (化合物 II d - c)

工程 B で得られた化合物 II d - b (133.7g) を 1-メチルピロリジノン (160ml) に溶解し、170℃ にて 2 時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、化合物 II d - c (169.5g) を粗精製の淡黄色油状物として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.44-1.59 (m, 4H), 1.87-1.99 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.05 (t, J=1.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

MASS (m/e) 298, 296 ( $M^+$ ), 217, 215.

(工程 D) 4-ブロモ-7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン] (化合物 II d - d)

工程 C で得られた化合物 II d - c (169.5g) をメタノール 1.4l に溶解し、氷冷下、硫酸 (170ml) を滴下し、2 時間加熱還流した。放冷後濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）にて精製し、化合物II d-d（127.8g，化合物II d-bより95.6%）を燈黄色油状物として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.43-1.50 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 6H), 2.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H).

MASS (m/e) 298, 296 (M<sup>+</sup>), 217, 215.

（工程E）（化合物II d）

アルゴン雰囲気下、工程Dで得られた化合物II d-d（100.0g）のTHF溶液（1.0l）を-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウム（1.70Mヘキサン溶液、307ml）を滴下して、同温で1時間攪拌した。反応液にDMF（60ml）を加え、同温で2時間攪拌した後、反応液に少量の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）にて精製し、化合物II d（78.9g, 95.1%）を無色結晶として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.30-1.61 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 6H), 3.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.87 (s, 1H).

MASS (m/e) 246 (M<sup>+</sup>)

参考例 5

（±）-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボアルデヒド（化合物II e）

（工程A）3-アリルオキシ-2-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド（化合物II e-a）

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド（1.68g）をDMF（17ml）に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（0.209g）を加え、30分間攪拌した。アリルブロミド（0.944ml）を加え、さらに60℃で1時間攪拌した。放冷後、水を加え、析出した固体を濾取した。得られた粗結晶をイソプロパノールから再結晶することにより、化合物II e-a（1.30g, 66%）を得た。

融点 75~78℃

NMR(CDCl<sub>3</sub> ; δ, ppm) 3.96(s, 3H), 4.57(d, J=8.3Hz, 2H), 5.19-5.50(m, 2H), 6.02-6.27(m, 1H), 6.95(d, J=9.3Hz, 1H), 7.75(d, J=9.3Hz, 1H), 10.27(s, 1H).

(工程B) (化合物IIe)

工程Aで得られた化合物IIe-a (0.436g)、トリブチル錫ヒドリド(0.519ml) およびアゾビスイソブチロニトリル(AIBN) (26.4mg)の混合物を5時間加熱還流した。さらに、トリブチル錫ヒドリド(1.3ml) およびAIBN(52mg)を加え、一晚加熱還流した。放冷後、エーテルおよび50%KF水溶液を加え、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をエーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=20/1)で精製することにより、化合物IIe (0.184g, 60%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub> ; δ, ppm) 1.31(d, J=7.2Hz, 3H), 3.86-4.07(m, 1H), 3.97(s, 3H), 4.40(dd, J=8.8, 4.5Hz, 1H), 4.60-4.72(m, 1H), 6.89(d, J=9.0Hz, 1H), 7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 9.91(s, 1H).

#### 参考例6

7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボアルデヒド  
(化合物II f)

(工程A) 7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン(化合物II f - a)

出発物質であるオルトバニリン(93.0g)と4-ピコニルクロリド塩酸塩(100g)をDMF(1200ml)に溶かし、これに炭酸カリウム(337g)、ヨウ化カリウム(30g)を加え、攪拌しながら24時間還流した。反応液をセライト濾過した後、減圧下溶媒留去し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、さらにジエチルエーテ

ルで洗浄することで化合物II f - a (26.7g, 19.4%) を淡黄色針状晶として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.04(s, 3H), 6.84(dd, J=2Hz, 7Hz, 1H), 7.1-7.2(m, 3H),  
7.70(d, J=6Hz, 2H), 8.65(d, J=6Hz, 2H).

MASS(m/e) 225(M<sup>+</sup>).

#### (工程B) (化合物II f)

工程Aで得られた化合物II f - a (3.70g)を窒素気流下、ジクロロメタン  
(60ml)に溶かし、-10℃で攪拌し、これにジクロロメタン(10ml)に溶かした四塩  
化チタン(4.00ml)を同温度で5分間かけて滴下した。続いてジクロロメチルメチ  
ルエーテル(1.60ml)を同温度で加えた後、室温に昇温し20分間攪拌した。反  
応液を水酸化カリウム(~10g)を溶かした氷水にあけ、しばらく攪拌した後、セ  
ライト濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、化合物II f  
(2.60g, 62.9%)を白色固体として得た。

融点178~179℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.15(s, 3H), 6.96(d, J=8Hz, 1H), 7.72(d, J=8Hz, 1H),  
7.78(d, J=6Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 8.72(d, J=6Hz, 2H), 10.06(s, 1H):

MASS(m/e) 252(M<sup>+</sup>-1), 224.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1670, 1606, 1573.

#### 参考例 7

7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボアルデヒド  
(化合物II g)

(工程A) 7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン(化合物  
II g - a)

オルトバニリン(10.0g)、及び4-ピコリルクロリド塩酸塩のかわりに2-  
ピコリルクロリド塩酸塩(11.0g)を用い、参考例6の工程Aと同様な方法によ

り化合物II g - a (4.23g, 26.5%) を無色針状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.03(s, 3H), 6.84(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 7.18(dd, J=8Hz, 8Hz, 1H), 7.23(ddd, J=1Hz, 5Hz, 8Hz, 1H), 7.25(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.76(ddd, J=2Hz, 8Hz, 8Hz, 1H), 7.98(ddd, J=1Hz, 1Hz, 8Hz, 1H), 8.65(ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz, 1H).

MASS(m/e) 225(M<sup>+</sup>).

(工程B) (化合物II g)

工程Aで得られた化合物II g - a (5.00g) を用いて、参考例6 工程Bと同様な方法で化合物II g (3.81g, 67.8%) を白色固体として得た。

融点 143~144°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.11(s, 3H), 6.92(d, J=9Hz, 1H), 7.27(dd, J=6Hz, 8Hz, 1H), 7.72(d, J=9Hz, 1H), 7.79(ddd, J=2Hz, 8Hz, 8Hz, 1H), 7.95(d, J=8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.72(dd, J=2Hz, 6Hz, 1H), 10.09(s, 1H).

MASS(m/e) 253(M<sup>+</sup>), 252.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1670, 1575, 1475, 1309.

参考例8

7-メトキシ-2-フェニルベンゾフラン-4-カルボアルデヒド(化合物II h)

(工程A) 7-メトキシ-2-(4-ニトロフェニル)ベンゾフラン(化合物II h - a)

オルトバニリン(50.0g)、及び4-ピコリルクロリド塩酸塩のかわりに4ニトロベンジルクロリド(59.0g)を用い、参考例6の工程Aと同様な方法により化合物II h - a (53.0g, 59.8%) を黄色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.03(s, 3H), 6.89(dd, J=2Hz, 8Hz, 1H), 7.1-7.3(m, 3H), 8.00(d, J=9Hz, 2H), 8.29(d, J=9Hz, 2H).

MASS(m/e) 269(M<sup>+</sup>), 239, 223.

(工程B) 7-メトキシ-2-フェニルベンゾフラン (化合物IIh-b)

工程Aで得られた化合物IIh-a (26.0g)をエタノール(400ml)/蒸留水(40ml)に溶かし、還元鉄(26.0g)及び塩化鉄(III) (1.56g)を加えて2時間環流した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフラン(400ml)に溶かし、これに0℃で攪拌しながら亜硝酸ナトリウム(10g)及び次亜リン酸(32-36%水溶液、400ml)を加えて7時間攪拌した。反応溶液に1N水酸化カリウム水溶液を徐々に加えて液性を塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、化合物IIh-b (16.6g, 77.1%)を白色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.06 (s, 3H), 6.81 (dd, J=2Hz, 7Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (dd, J=7Hz, 7Hz, 1H), 7.17 (t, J=7Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2Hz, 7Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7Hz, 8Hz, 2H), 7.89 (d, J=8Hz, 2H).

MASS(m/e) 224(M<sup>+</sup>).

(工程C) (化合物IIh)

工程Bで得られた化合物IIh-b (16.0g)を用いて、参考例6工程Bと同様な方法により、化合物IIh (6.86g, 38.0%)を白色固体として得た。

融点 110~111℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.12 (s, 3H), 6.87 (d, J=9Hz, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.62 (d, J=9Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (d, J=8Hz, 2H), 10.05 (s, 1H).

MASS(m/e) 252(M<sup>+</sup>), 251.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1683, 1621, 1581, 1396, 1265, 1174.

参考例9

2-シアノ-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボアルデヒド(化合物IIi)

2-シアノ-7-メトキシベンゾフラン (4.17g)、ヘキサメチレンテトラミ

ン (3.38g) およびトリフルオロ酢酸 (62ml) の混合物を60~70℃で1時間攪拌した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル=20/1) で精製することにより、化合物II i (1.02g, 21%) を無色結晶として得た。

融点 170~178℃

NMR (CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$ , ppm) 4.14 (s, 3H), 7.10 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

#### 参考例 10

3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II j)

(工程A) 3-[ (E) - 3-エトキシカルボニル-2-プロペン-1-オキシ] - 2-ヨード-4-メトキシベンズアルデヒド (化合物II j - a)

3-ヒドロキシ-2-ヨード-4-メトキシベンズアルデヒド (13g) を用いて、参考例1工程Aと同様の方法により、化合物II j - a (18g, 100%) を茶褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.24 (q, J=7Hz, 2H), 4.68 (dd, J=2, 4Hz, 2H), 6.35 (dt, J=2, 16Hz, 1H), 7.00 (d, 9Hz, 1H), 7.13 (dt, J=4, 16Hz, 1H), 7.75 (d, J=9Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

MASS (m/e) 390 (M<sup>+</sup>)

(工程B) (化合物II j)

工程Aで得られた化合物II j - a (18g)、THF-アセトニトリル (1 : 1) (18ml)、トリエチルアミン (7.8ml) およびパラジウムアセテート (0.73g) の混合物を3時間加熱還流した。触媒を除去し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、希塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、化合物II j (11g, 87%) を淡黄色結晶として得た。



融点 45~50℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.27(t, J=7Hz, 3H), 4.05(s, 2H), 4.09(s, 3H),  
4.18(q, J=7Hz, 2H), 6.91(d, 9Hz, 1H), 7.70(d, J=9Hz, 1H), 9.93(s, 1H).

#### 参考例 11

2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II k)

(工程A) 4-メトキシ-3-(1-メチル-2-オキソブタン-1-イルオキシ)安息香酸メチルエステル (化合物II k-a)

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(19.3g), 2-ブロモ-3-ペンタノン(19.2ml), 炭酸カリウム(29.3g)およびDMF(193ml)の混合物を90℃で2時間攪拌した。放冷後、水を加えトルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、化合物II k-a(25.8g, 91.5%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.08(t, J=5.8Hz, 3H), 1.52(d, J=7.0Hz, 3H), 2.47-2.90(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.71(q, J=7.0Hz, 1H), 6.92(d, J=8.6Hz, 1H), 7.47(d, J=1.0Hz, 1H), 7.74(dd, J=1.0, 8.6Hz, 1H).

MASS(m/e) 266(M<sup>+</sup>)

(工程B) 4-メトキシ-3-(1-メチル-2-メチレンブタン-1-イルオキシ)安息香酸メチルエステル (化合物II k-b)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(48.5g)をエーテル(485ml)に懸濁し、氷冷下nブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.7N、78.8ml)を滴下した。室温にて30分間攪拌した後、再度氷冷した。工程Aで得られた化合物II b-a(25.8g)をエーテル(120ml)に溶解した。この溶液を滴下し、氷冷下30分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサ

ン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物II k - b (20.5g, 80%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.10(t, J=7.6Hz, 3H), 1.51(d, J=7.0Hz, 3H), 2.02-2.20(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.81(q, J=7.0Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 5.10(s, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=1.1Hz, 1H), 7.65(dd, J=1.1, 8.4Hz, 1H).

MASS(m/e) 264(M<sup>+</sup>)

(工程C) 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-(2-エチル-2-ブテン-1-イル)安息香酸メチルエステル(化合物II k - c)

工程Bで得られた化合物II k - b (20.3g)を1-メチルピペリドン(22ml)に溶解し、120℃にて一晚攪拌し、さらに180℃にて2時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：

1)にて精製し、油状の化合物II k - c (17.0g, 84%)を異性体の混合物(5：1)として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 0.89(t, J=7.6Hz, 0.2H), 1.06(t, J=7.6Hz, 0.8H), 1.52(d, J=7.7Hz, 0.8H), 1.75(d, J=7.7Hz, 0.2H), 2.10and2.12(eachq, J=7.6Hz, total2H), 3.77and3.78(eachs, total2H), 3.81and3.82(eachs, total3H), 3.91and3.92(eachs, total3H), 4.80(q, J=7.7Hz, 0.8Hz), 5.31(q, J=7.7Hz, 0.2H), 5.79(s, 0.8H), 5.87(s, 0.2H), 6.74and6.76(eachd, J=8.4Hz, total1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 0.2H), 7.49(d, J=8.4Hz, 0.8H).

MASS(m/e) 264(M<sup>+</sup>)

(工程D) 2, 2-ジエチル-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物II k)

工程Cで得られた化合物II k - c (16.8g)をメタノール170mlに溶解し、氷冷下、硫酸(20ml)を滴下した。1晩加熱還流し、放冷後、濃縮し、氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液に注加した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1，3：1）にて精製し、化合物II k（12.0g, 73%）を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.95(t, J=8.0Hz, 6H), 1.80(q, J=8.0Hz, 4H), 3.34(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H).

MASS(m/e) 264(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 1 2

7-メトキシスピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸メチルエステル（化合物II l）

（工程A）4-ブロモ-2-（2-オキソシクロペンチルオキシ）アニソール（化合物II l-a）

5-ブロモ-2-メトキシフェノール(6.31g),  $\alpha$ -クロロシクロペンタノン(6.9ml), 炭酸カリウム(9.57g)およびDMF63mlの混合物を90℃で2時間攪拌した。再度、 $\alpha$ -クロロシクロペンタノン(14ml)を加え、90℃にて1時間攪拌した。放冷後、水を加えエーテルで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、さらに飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、化合物II l-a(11.8g, 99%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.80-2.60(m, 6H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.65-4.77(m, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=2.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H).

MASS(m/z) 264(M<sup>+</sup>)

（工程B）4-ブロモ-2-（2-メチレンシクロペンチルオキシ）アニソール（化合物II l-b）

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド化合物1(66.2g)をTHF(600ml)に懸濁し、氷冷下ポタシウムt-ブトキシド（1モルTHF溶液）185mlを滴下し、氷冷下、30分間攪拌した。工程Aで得られた化合物II l-a（35.0g）をTHF150mlに

溶解した。この溶液を氷冷下、滴下し、15分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物II 1 - b (24.5g, 71%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.60-2.65 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.09-5.20 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H).

MASS(m/e) 262 (M<sup>+</sup>)

(工程C) 3-ブロモ-2-[(2-シクロペンテン-1-イル)メチル]-4-メトキシフェノール (化合物II 1 - c)

工程Bで得られた化合物II 1 - b (29.4g)を1-メチルピペリジノン (32ml)に溶解し、140℃にて3時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）で精製し、化合物II 1 - c (26.4g, 90%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.76-1.93 (m, 2H), 2.16-2.38 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.01-5.11 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H).

MASS(m/e) 262 (M<sup>+</sup>)

(工程D) (化合物II 1)

工程Cで得られた化合物II 1 - c (0.274g)をメタノール10mlに溶解し、氷冷下、硫酸(1ml)を滴下した。1晩加熱還流し、放冷後、濃縮し、氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液に注加した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒留去後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物II 1 (0.223g, 82%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.66-2.25 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 1H).

### 参考例 13

7-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2,1'-シクロヘキサン]-4-カルボン酸メチルエステル (化合物IIIm)

(工程A) 4-メトキシ-3-(2-オキソシクロヘキシルオキシ)安息香酸メチルエステル (化合物IIIm-a)

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(2.47g),  $\alpha$ -クロロシクロヘキサノン(2.33ml), 炭酸カリウム(3.76g), およびDMF(25ml)の混合物を90℃にて2時間攪拌した。再度、 $\alpha$ -クロロシクロヘキサノン(2.0ml)を加え、90℃で1時間攪拌した。放冷後、水で希釈し、エーテルで抽出し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、化合物IIIm-a (3.16g, 83%)を油状物質として得た。

融点 66~69℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.65-1.90 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 3H), 2.32-2.72 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.69-4.82 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H).

MASS (m/e) 278 (M<sup>+</sup>)

(工程B) 3-(2-メチレンシクロヘキシルオキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステル (化合物IIIm-b)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (40.4g) をエーテル(400ml)に懸濁し、氷冷下、n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.7規定, 64.8ml)を滴下した。室温で10分攪拌した後、再度氷冷した。工程Aで得られた化合物IIIm-a

(15.7g)をエーテル(16ml)に溶解した。この溶液を滴下し、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物IIIm-b (9.15g, 59%)を油状物質として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.45-2.18 (m, 7H), 2.37-2.52 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.62-4.75 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H).

MASS (m/e) 276 (M<sup>+</sup>)

(工程C) 2-[(2-シクロヘキセン-1-イル)メチル]-3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル (化合物IIIm-c)

工程Bで得られた化合物IIIm-b (9.0g)を1-メチルピペリジノン(10ml)に溶解し、140℃にて3時間攪拌した。さらに150℃にて2時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物IIIm-c (7.63g, 85%)を油状物質として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.44-1.70 (m, 4H), 1.85-2.07 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H).

MASS (m/e) 276 (M<sup>+</sup>)

(工程D) (化合物IIIm)

工程Cで得られた化合物IIIm-c (7.6g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下、硫酸(10ml)を滴下し、1晩加熱還流した。放冷後、濃縮し、氷冷下、残渣を飽和重曹水中に注加した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、化合物IIIm (3.42g, 45%)を油状物質として得た。

融点 81~83℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.25-1.95(m, 10H), 3.32(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.77(d, J=8.2Hz, 1H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H).

MASS (m/e) 276(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 14

(±) -シス-6-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 9b-ヘキサヒドロジベンゾフラン-9-カルボン酸メチルエステル (化合物II n)

(工程A) 2-ブロモ-3-(シクロヘキサン-2-エン-1-オキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド (化合物II n-a)

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(4.0g)、THF(80ml)、2-シクロヘキセン-1-オール(1.2ml)およびトリフェニルフォスフィン(4.5g)の混合物に氷冷攪拌下、ジエチルアゾジカルボキシレート(2.7ml)を滴下した。室温にて2時間攪拌した後、水に注加し、エーテルで抽出した。1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1、5:1)にて精製し、化合物II n-a(1.8g, 47%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-2.25(m, 6H), 3.94(s, 3H), 4.70-4.85(m, 1H), 5.20-6.02(m, 2H), 6.96(d, J=8Hz, 1H), 7.72(d, J=8Hz, 1H), 10.3(s, 1H)

MASS(m/e) 311(M<sup>+</sup>)

(工程B) (±) -シス-6-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 9b-ヘキサヒドロジベンゾフラン-9-カルボアルデヒド (化合物II n-b)

工程Aで得られた化合物II n-a(1.1g)を用いて、参考例5工程Bと同様の方法により、化合物II n-b(0.45g, 56%)を無色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.90-1.10(m, 1H), 1.15-1.42(m, 1H), 1.46-1.84(m, 4H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.35-2.55(m, 1H), 3.54-3.70(m, 1H), 3.97(s, 3H),

4. 60-4. 71 (m, 1H), 6. 88 (d, J=8Hz, 1H), 7. 35 (d, J=8Hz, 1H), 9. 90 (s, 1H).

MASS (m/e) 232 (M<sup>+</sup>)

(工程 C) (化合物 II n)

工程 B で得られた化合物 II n - b (0. 42g) をジクロロメタン (5ml) / メタノール (5ml) の混合溶媒に溶かし、0 °C で攪拌し、水酸化カリウム (1. 6g) を加えた。続いてメタノール (3ml) に溶かしたヨウ素 (0. 93g) を徐々に滴下しながら室温に昇温し 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 5) で精製し、化合物 II n (0. 41g, 88%) を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 0. 90-1. 10 (m, 1H), 1. 15 -1. 35 (m, 1H), 1. 45-1. 85 (m, 4H), 2. 05-2. 22 (m, 1H), 2. 35-2. 45 (m, 1H), 3. 50-3. 65 (m, 1H), 3. 87 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 4. 58-4. 66 (m, 1H), 6. 77 (d, J=9Hz, 1H), 7. 56 (d, J=9Hz, 1H)

MASS (m/e) 262 (M<sup>+</sup>)

参考例 1 5

2-ブチル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物 II o)

参考例 3 0 で得られる化合物 II a d (1. 3g) をメタノール (16ml) に溶解し、氷冷下濃硫酸 (5ml) を滴下し、1 時間加熱還流した。放冷後、溶媒留去し、残渣を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に注入し、析出物を濾取し、乾燥することにより化合物 II o (0. 82g, 56%) を淡黄色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 0. 954 (t, J=8Hz, 3H), 1. 30-1. 56 (m, 2H), 1. 64-1. 89 (m, 2H), 2. 82 (t, J=8Hz, 2H), 3. 94 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 76 (d, J=9Hz, 1H), 6. 98 (s, 1H), 7. 91 (d, J=9H z, 1H).

MASS (m/e) 262 (M<sup>+</sup>)

参考例 1 6



7-メトキシ-2-(2-メチルプロピル)ベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II p)

(工程A) 7-メトキシ-2-(2-メチル-1-プロペン-1-イル)ベンゾフラン (化合物II p-a)

参考例30行程Aで得られる化合物II a d-a (6.2g)、2-プロピルトリフェニルホスホニウムアイオダイド (20g) および *tert*-ブトキシカリ (5.1g) を用いて、参考例2行程Bと同様の方法により、化合物II p-a (5.7g, 81%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.96 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.20-6.23 (brs, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.75 (dd, J=4, 6Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H).

(工程B) 7-メトキシ-2-(2-メチルプロピル)ベンゾフラン (化合物II p-b)

工程Aで得られた化合物II p-a (0.4g) を用いて、参考例30工程Cと同様の方法により、化合物II p-b (0.8g, 93%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.980 (d, J=7Hz, 6H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.65 (d, J=7Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.68-6.80 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H).

(工程C) 7-メトキシ-2-(2-メチルプロピル)ベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II p-c)

工程Bで得られた化合物II p-b (0.38g) を用いて、参考例30工程Dと同様の方法により、化合物II p-c (0.29g, 66%) を淡黄色油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.999 (d, J=8Hz, 6H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.70 (d, J=8Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

(工程D) (化合物II p)

工程Cで得られた化合物II p-c (2.7g) を用いて、参考例14工程Cと同様の方法により、化合物II p (3.0g, 100%) を淡黄色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.00 (d, J=7Hz, 6H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.69 (d, J=7Hz, 2H),

3. 94 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 76 (d, J=8Hz, 1H), 6. 99 (s, 1H), 7. 91 (d, J=8Hz, 1H).

#### 参考例 1 7

7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II q)

参考例 6 の化合物II f (1. 80g) をジクロロメタン(40ml) / メタノール(80ml) の混合溶媒に溶かし、0℃で攪拌し、水酸化カリウム(8. 0g)を加えた。続いてメタノール(30ml)に溶かしたヨウ素(13. 5g)を徐々に滴下しながら室温に昇温し12時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：3)で精製し、化合物II q (1. 50g, 74. 5%)を白色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 4. 00 (s, 3H), 4. 10 (s, 3H), 6. 87 (d, J=9Hz, 1H), 7. 78 (d, J=7Hz, 2H), 7. 85 (s, 1H), 7. 99 (d, J=9Hz, 1H), 8. 70 (d, J=7Hz, 2H).

#### 参考例 1 8

7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II r)

参考例 7 の化合物II g (5. 50g)を用いて、参考例 1 7と同様の方法により、化合物II r (4. 05g, 65. 9%)を白色固体として得た。

融点 148~149℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 3. 99 (s, 3H), 4. 10 (s, 3H), 6. 87 (d, J=8Hz, 1H), 7. 27 (dd, J=6Hz, 8Hz, 1H), 7. 78 (ddd, J=2Hz, 8Hz, 8Hz, 1H), 7. 95 (s, 1H), 7. 97 (d, J=8Hz, 1H), 7. 97 (d, J=8Hz, 1H), 8. 71 (dd, J=2Hz, 6Hz, 1H).

MASS(m/e) 283(M<sup>+</sup>), 252.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1712, 1585, 1274, 1265, 1193, 1147.

#### 参考例 1 9

7-メトキシ-2-フェニルベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル

(化合物II s)

参考例 8 の化合物II h (3.00g) を用いて、参考例 17 と同様の方法により、化合物II s (2.72g, 85.8%) を白色固体として得た。

融点 117~118℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 3.97(s, 3H), 4.09(s, 3H), 6.81(d, J=9Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 3H), 7.62(s, 1H), 7.93(d, J=9Hz, 1H), 7.94(d, J=9Hz, 2H).

MASS(m/e) 282(M<sup>+</sup>), 251.

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 1701, 1620, 1292, 1220, 1095.

参考例 20

2-(2-エチルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II t)

(工程A) 2-(2-シアノフェニル)-7-メトキシベンゾフラン (化合物II t-a)

参考例 17 工程Aと同様な方法で、オルトバニリン(38.8g)、及び4-ピコリルクロライド塩酸塩のかわりに $\alpha$ -ブromoオルトルニトリル(50.0g)を用いて、化合物II t-a (39.6g, 62.3%) を無色針状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.05(s, 3H), 6.87(d, J=8Hz, 1H), 7.1-7.3(m, 2H), 7.41(dd, J=7Hz, 7Hz, 1H), 7.70(dd, J=8Hz, 8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=7Hz, 1H).

(工程B) 2-(2-ホルミルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン (化合物II t-b)

工程Aで得られた化合物II t-a (26.0g) を乾燥ジクロロメタン(500ml)に溶かし、-78℃に冷却し攪拌した。これにジイソブチルアルミニウムハイドライド

(1.0Mトルエン溶液、156ml) を滴下して室温に昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに酢酸エチル、5%硫酸水溶液を加えて室温で30分間攪拌した。これを酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食

塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することで、化合物II t - b (20.0g, 76.0%)を淡黄色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.03(s, 3H), 6.86(dd, J=2Hz, 7Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.53(dd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.67(dd, J=2Hz, 6Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 8.04(d, J=7.5Hz, 1H), 10.47(s, 1H).

(工程C) 2-(2-エテニルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン(化合物II t - c)

乾燥テトラヒドロフラン(300ml)にメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド(33.1g)を溶かして0℃で攪拌し、これにカリウム *tert*-ブトキシド(10.0g)を加えて同温度で30分間攪拌した。この反応溶液に工程Bで得られた化合物II t - b (9.0g)を加えて室温で10分間攪拌した。その後、蒸留水を加え、溶液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、化合物II t - c (7.71g, 86.3%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.04(s, 3H), 5.36(d, J=11Hz, 1H), 5.73(d, J=17Hz, 1H), 6.83(dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 7.1-7.25(m, 3H), 7.3-7.4(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.85(m, 1H).

MASS(m/e) 250 (M<sup>+</sup>), 207, 165.

(工程D) 2-(2-エチルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン(化合物II t - d)

ジエチルエーテル(200ml)に工程Cで得られた化合物II t - c (7.7g)およびパラジウム-カーボン(1.9g)を加え、室温で攪拌しながら水素添加した。1時間後、反応溶液をセライト濾過し濾液を減圧下溶媒留去して、化合物II t - dを淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H), 2.93 (q, J=7.5Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.80 (dd, J=1.5Hz, 7Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.75 (d, J=7Hz, 1H).

MASS(m/e) 252 (M<sup>+</sup>), 237, 194.

(工程E) 2-(2-エチルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボアルデヒド (化合物II t-e)

工程Dで得られた化合物II t-d (7.50g)を用い、参考例6工程Bと同様な方法により、化合物II t-e (5.17g, 62.1%)を白色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H), 2.96 (q, J=7.5Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 6.91 (d, J=8Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (d, J=8Hz, 1H), 7.80 (d, J=7Hz, 1H), 10.07 (s, 1H).

MASS(m/e) 280 (M<sup>+</sup>), 265, 247.

(工程F) (化合物II t)

工程Dで得られた化合物II t-d (5.00g)を用いて、参考例14行程Cと同様な方法により、化合物II t (4.43g, 80.0%)を白色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.29 (t, J=6.5Hz, 3H), 2.94 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.82 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.77 (d, J=7Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 1H).

MASS(m/e) 311 (M<sup>+</sup>), 279.

参考例21

2-[2-(2-プロピル)フェニル]-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II u)

(工程A) 2-(2-アセチルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン (化合物II u-a)

乾燥テトラヒドロフラン(500ml)に、参考例20工程Bで得られた化合物II t-b (18.4g)を溶かして-78℃に冷却し攪拌した。これにメチルマグネシウムブロマイド (3.0Mジエチルエーテル溶液、36.4ml)を滴下し、反応溶液を徐々に室温

まで昇温した。蒸留水を加えて反応を止め、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して2-[2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-7-メトキシベンゾフラン(17.8g, 91.0%)を無色固体として得た。続いてこれを乾燥ジクロロメタン(400ml)に溶かし、ピリジウムクロクロメート(PCC, 27.0g)及びモレキュラーシーブ(3Å, 30.0g)を加えて室温で1時間攪拌した。その後、反応溶液にジクロロメタンと5%硫酸を加え、セライトで濾過して濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、化合物IIu-a(16.6g, 98.4%)を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 2.37(s, 3H), 4.01(s, 3H), 6.82(dd, J=2Hz, 6.5Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 7.1-7.2(m, 2H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.78(d, J=6Hz, 1H). MASS(m/e) 266 (M<sup>+</sup>), 207.

(工程B) 2-[2-(1-メチルエテニル)フェニル]-7-メトキシベンゾフラン(化合物IIu-b)

工程Aで得られた化合物IIu-a(16.0g)を用い、参考例20工程Cと同様な方法により化合物21(15.6g, 98.0%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 1.98(bs, 3H), 4.02(s, 3H), 5.07(bs, 1H), 5.22(bs, 1H), 6.78(dd, J=1.5Hz, 7Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.1-7.4(m, 5H), 7.91(dd, J=1.5Hz, 5Hz, 1H).

MASS(m/e) 264 (M<sup>+</sup>).

(工程C) 2-(2-イソプロピルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン(化合物IIu-c)

工程Bで得られた化合物IIu-b(15.3g)を用い、参考例20工程Dと同様な方法により化合物IIu-c(14.0g, 91.1%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.26(d, J=7Hz, 6H), 3.45(sep, J=7Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 6.77(s, 1H), 6.78(dd, J=1.5, 7.5Hz, 1H), 7.1-7.3(m, 3H), 7.3-7.5(m, 2H), 7.61(d, J=7.5Hz, 1H).

MASS(m/e) 266 (M<sup>+</sup>), 219.

(工程D) 2-(2-イソプロピルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボアルデヒド(化合物IIu-d)

工程Cで得られた化合物IIu-c(1.00g)を用い、参考例6工程Bと同様な方法により化合物IIu-d(0.67g, 60.7%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.29(d, J=7Hz, 6H), 3.45(sep, J=7Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 6.91(d, J=8Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.35-7.5(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.63(d, J=7.5Hz, 1H), 7.68(d, J=8Hz, 1H), 10.08(s, 1H).

MASS(m/e) 294 (M<sup>+</sup>), 280, 261.

工程E(化合物IIu)

工程Dで得られた化合物IIu-d(5.40g)を用い、参考例14行程Cと同様な方法により、化合物IIu(5.00g, 84.0%)を白色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.29(d, J=7Hz, 6H), 3.47(sep, J=7Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 4.09(s, 3H), 6.83(d, J=8Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 7.63(dd, J=1Hz, 8.5Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H).

MASS(m/e) 324 (M<sup>+</sup>), 277.

参考例22

7-メトキシ-3-フェニルベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物IIv)

参考例34で得られる化合物IIah(1.32g)を用いて、参考例15と同様な方法により、化合物IIv(1.26g, 91%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.16(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.87(d, J=9Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 5H), 7.68(s, 1H), 7.81(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 282 ( $M^+$ )

### 参考例 2 3

7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸(化合物IIw)  
(工程A) 7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物IIw-a)

7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸(0.50g)をメタノール(10ml)に溶解し、氷冷下硫酸(0.6ml)を滴下し、1時間加熱還流した。さらに硫酸(0.2ml)を加え、30分加熱還流した。放冷後、溶媒留去し、残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液に注入し、析出物を濾取し、乾燥することにより化合物IIw-a (0.53g, 99%)を白色固体として得た。

融点 87~89°C

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 3.96(s, 3H), 4.09(s, 3H), 6.83(d, J=9Hz, 1H), 7.36(d, J=1Hz, 1H), 7.70(d, J=1Hz, 1H), 7.98(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 206 ( $M^+$ )

(工程B) 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物IIw-b)

工程Aで得られた化合物IIw-a (0.84g)をエタノール(16ml)に溶解し、これに5%ロジウム炭素(0.17g)を加え、常温常圧にて10時間水素添加反応を行った。触媒除去後、濾液を濃縮することにより化合物IIw-b (0.80g, 95%)を白色固体として得た。

融点 68~78°C

NMR( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) 3.56(t, J=9Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.67(t, J=9Hz, 2H), 6.77(d, J=8Hz, 1H), 7.59(d, J=8Hz, 1H).

(工程C) (化合物IIw)

工程Bで得られた化合物IIw-b (0.76g), エタノール(3ml)および2N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)の混合物を3時間加熱還流した。氷冷下、希塩酸水を加



え、pH=1に調整した。析出物を濾取し、乾燥することにより化合物IIw (0.64g, 90%)を白色固体として得た。

融点 202~207°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.61 (t, J=9Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (t, J=9Hz, 2H), 6.80 (d, J=8Hz, 1H), 7.65 (d, J=8Hz, 1H).

MASS(m/e) 194 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 24

(±)-7-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物IIx)

参考例5で得られた化合物IIe (0.184g)をアセトン(2ml)に溶解し、これに過マンガン酸カリウム(0.182g)の水溶液を室温で攪拌しながらゆっくり加えた。不溶物を濾去し、濾液に濃塩酸を加えた。析出した固体を濾取し、乾燥することにより、化合物IIx (0.116g, 58.3%)を無色結晶として得た。

融点 194~197°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.36 (d, J=8.0Hz, 3H), 3.89-4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.40 (dd, J=9.3, 3.0Hz, 1H), 4.56-4.70 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9Hz, 1H).

#### 参考例 25

(±)-3-エチル-7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物IIy)

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(0.64g)および1-ブロモ-2-ブテンを用い、参考例5続いて参考例24と同様の方法により、化合物IIy (0.37g)を無色結晶として得た。

融点 174~177°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 0.92 (t, J=8.1Hz, 3H), 1.51-1.89 (m, 2H), 3.78-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.50-4.66 (m, 2H), 6.82 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.0Hz, 1H).

## 参考例 26

(±)-7-メトキシ-3-(2-プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II z)

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.21g) および 1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用い、参考例5 続いて参考例24 と同様の方法により、化合物II z (0.163g) を無色結晶として得た。

融点 179~183°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 0.67(d, J=8.7Hz, 3H), 1.01(d, J=8.7Hz, 3H), 2.14-2.32(m, 1H), 3.82-4.01(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.41-4.51(m, 1H), 4.68(dd, J=9.2, 3.0Hz, 1H), 6.82(d, J=9.0Hz, 1H), 7.69(d, J=9.0Hz, 1H).

## 参考例 27

(±)-3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a a)

2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (2.14g) および ブロモクロトン酸エチルエステルを用い、参考例5 続いて参考例24 と同様の方法により、化合物II a a (2.45g) を白色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>; δ, ppm) 1.27(t, J=5.7Hz, 3H), 2.52(dd, J=17.2, 12.3Hz, 1H), 2.98(dd, J=17.2, 4.1Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 4.17(q, J=5.7Hz, 2H), 4.23-4.37(m, 1H), 4.50-4.77(m, 2H), 6.85(d, J=8.2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.2Hz, 1H).

## 参考例 28

2-シアノ-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a b)

参考例9 で得られた化合物II i (0.2g)、80%酢酸水溶液 (2ml)、スルファミン酸 (0.145g) および80%亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0.084g) の混合物を室温で一晩攪拌した。水で希釈後、析出した固体を濾取し、乾燥することにより、化合物II a b (0.259g, 83%) を白色結晶として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; δ, ppm) 4.05(s, 3H), 7.30(d, J=9.1Hz, 1H), 8.00(d, J=9.1Hz, 1H),

8. 30 (s, 1H), 12. 98-13. 22 (br, 1H).

#### 参考例 2 9

7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a c)

Org. Prep. Proced. Int., 763 (1989) 記載の方法により合成した。

融点 224~226℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm) 4. 00 (s, 3H), 7. 02 (d, J=9Hz, 1H), 7. 30 (d, J=3Hz, 1H), 7. 88 (d, J=9Hz, 1H), 8. 10 (d, J=3Hz, 1H), 12. 7-12. 8 (brs, 1H).

MASS (m/e) 192 (M<sup>+</sup>).

#### 参考例 3 0

2-ブチル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a d)

(工程A) 7-メトキシベンゾフラン-2-カルボアルデヒド (化合物II a d-a)

2-シアノ-7-メトキシベンゾフラン (0. 736g) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、-4~-30℃にてDIBAL (1. 02規定トルエン溶液、5. 4ml) を加え、1時間攪拌した。メタノールと希塩酸を加えた後、溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて精製し、化合物II a d-a (0. 371g, 50%) を油状物質として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 4. 04 (s, 3H), 6. 92-7. 03 (m, 1H), 7. 17-7. 40 (m, 2H), 7. 54 (s, 1H), 9. 90 (s, 1H)

(工程B) (E/Z)-2-(1-ブテン-1-イル)-7-メトキシベンゾフラン (化合物II a d-b)

1-プロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (0. 907g) をエーテル (10ml) に懸濁し、氷冷下ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1. 7N, 1. 42ml) を加え、1時間攪拌した。化合物II a d-a (0. 319g) をエーテル (3. 2ml) に溶解した溶液を、滴下しさらに10分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

フィー（ヘキサン／酢酸エチル＝30／1）にて精製し、化合物II a d - b (0.28g, 78%)を油状の異性体混合物（2：5）として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.11 and 1.14 (each t, J=7Hz, total 3H), 2.16-2.33 (m, 0.3H), 2.48-2.67 (m, 0.7H), 4.01 and 4.02 (each s, total 3H), 5.80 (dt, J=8, 10Hz, 0.7H), 6.23-6.39 (m, 1H), 6.48 (s, 0.3H), 6.60 (dt, J=8, 14Hz, 0.3H), 6.61 (s, 0.7H) 6.70-6.83 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 2H).

（工程C） 2-ブチル-7-メトキシベンゾフラン（化合物II a d - c）

化合物II a d - b (0.27g)をメタノール(5.4ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(27mg)を加え、常温常圧にて3時間水素添加反応を行った。触媒除去後、濾液を濃縮することにより、化合物II a d - c (0.248g, 91%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.94 (t, J=8Hz, 3H), 1.30-1.51 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.79 (t, J=7Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.68-6.80 (m, 1H), 7.02-7.17 (m, 2H).

（工程D） 2-ブチル-4-カルボアルデヒド-7-メトキシベンゾフラン（化合物II a d - d）

化合物II a d - c (1.70g)をDMF(17ml)に溶解し、氷冷下、オキシ塩化リン(2.3ml)を加え、80℃にて1時間攪拌した。再度氷冷下、オキシ塩化リン(2.3ml)を加え、80℃にて2時間攪拌した。放冷後、氷水に注加し、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて精製し、化合物II a d - d (1.19g, 62%)を油状物質として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.97 (t, J=7Hz, 3H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 2H), 2.83 (t, J=8Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 6.83 (d, J=9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.61 (d, J=9Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

MASS(m/e) 232 (M<sup>+</sup>)

（工程E）（化合物II a d）

化合物II a d - d (0.500g)を用い、参考例24と同様の方法により、化合物II a d (0.467g, 88%)を白色固体として得た。

融点 114~120℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.97(t, J=8Hz, 3H), 1.31-1.54(m, 2H), 1.68-1.87(m, 2H), 2.85(t, J=8Hz, 2H), 4.09(s, 3H), 6.80(d, J=9Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 8.00(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 248(M<sup>+</sup>)

### 参考例 3 1

7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボン酸・塩酸塩  
(化合物II a e)

参考例17で得られる化合物II q (3.50g)に蒸留水(350ml)と水酸化ナトリウム(544mg)を加え、2時間還流した。反応液を減圧下、溶媒留去し、残渣を熱エタノール(500ml)に溶かした後、0℃に冷却し攪拌した。これに塩酸-エタノール溶液を滴下し、20分間攪拌後、析出した結晶を濾取し、化合物II a e (1.83g, 48.2%)を白色固体として得た。

NMR(D<sub>2</sub>O;  $\delta$ , ppm) 3.61(s, 3H), 6.44(d, J=9Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.12(d, J=9Hz, 1H), 7.58(d, J=7Hz, 2H), 8.30(d, J=7Hz, 2H).

### 参考例 3 2

7-メトキシ-2-(2-ピリジル)ベンゾフラン-4-カルボン酸・塩酸塩  
(化合物II a f)

参考例18で得られる化合物II r (5.00g)を用い、参考例31と同様な方法により、化合物II a f (5.04g, 93.3%)を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.07(s, 3H), 7.14(d, J=8Hz, 1H), 7.53(dd, J=6Hz, 8Hz, 1H), 7.91(d, J=8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 8.05-8.15(m, 2H), 8.73(d, J=6Hz, 1H).

### 参考例 3 3

2-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a g)

(工程A) 2-ベンゾイル-7-メトキシベンゾフラン (化合物II a g-a)

オルトバニリン (7.8g)、及び4-ピコニルクロリド塩酸塩のかわりにフェナシ  
ルクロライド (9.5g) を用い、参考例6の工程Aと同様な方法により、化合物  
II a g-a (13.4g, quant.) を淡黄色固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 4.01 (s, 3H), 6.94 (dd, J=1Hz, 8Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H),  
7.63-7.48 (m, 4H), 8.06 (dd, J=1Hz, 8Hz, 2H).

MASS(m/e) 252 (M<sup>+</sup>)

(工程B) 2-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン (化合物II a g-b)

工程Aで得られた化合物II a g-a (10.00g) をジエチレングリコール (100ml)  
に懸濁し、室温で攪拌下、水酸化カリウム (7.57g)、ヒドラジン・1水和物  
(5.77ml) を加え、攪拌しながら2時間還流した。反応液を氷水にあげ、希塩酸で  
弱酸性とした後、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30:1) で精製し、化合物II a g-b  
(7.35g, 77.8%) を黄色油状として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 3.98 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.73 (dd, J=1Hz, 7Hz,  
2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H).

MASS(m/e) 238 (M<sup>+</sup>)

(工程C) 2-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボアルデヒド  
(化合物II a g-c)

工程Bで得られた化合物II a g-b (7.35g) を用い、参考例6工程Bと同様な  
方法により、化合物II a g-c (2.70g, 32.9%) を白色固体として得た。

(工程D) 2-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-4-メチルカルボキシレ  
ート (化合物II a g-d)

工程Cで得られた化合物II a g-c (2.70g) を用い、参考例17と同様な方法

より、化合物II a g - d (1.20g, 39.9%)を白色固体として得た。

(工程E) 2-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a g)

工程Dで得られた化合物II a g - d (1.20g)を用い、参考例31と同様な方法により、化合物II a g (0.39g, 34.1%)を白色固体として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 4.01 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.26 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.53 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS (m/e) 282 ( $M^+$ ).

#### 参考例34

7-メトキシ-3-フェニルベンゾフラン-4-カルボン酸 (化合物II a h)

(工程A) 4-ブロモ-2-フェナシルオキシアニソール (化合物II a h - a)

4-ブロモ-2-メトキシフェノール(7.0g)とフェナシルプロマイド(10.6g)を用いて、参考例6工程Aと同様な方法により、化合物II a h - a (9.8g, 74%)を淡黄色油状物として得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 3.83 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.76 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.63 (m, 3H), 7.96-7.99 (m, 2H).

MASS (m/e) 320 ( $M^+$ )

(工程B) 4-ブロモ-7-メトキシ-3-フェニルベンゾフラン (化合物II a h - b)

工程Aで得られた化合物II a h - a (10.8g)にポリリン酸(50ml)を加え、60℃で4時間加熱した。放冷後、反応液を氷に注ぎ、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去した後、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=30：1) にて精製し、化合物II a h - b (5.9g, 58%)を淡黄色油状物として得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 4.02 (s, 3H), 6.72 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.40-

7. 51 (m, 5H), 7. 62 (s, 1H).

MASS (m/e) 302 (M<sup>+</sup>)

(工程C) (化合物II a h)

工程Bで得られた化合物II a h - b (4. 0g)を用い、DMFのかわりにドライアイスを用いて、参考例1工程Dと同方法により、化合物II a h (1. 5g, 42%)を白色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 4. 10 (s, 3H), 6. 88 (d, J=9Hz, 1H), 7. 31-7. 35 (m, 5H), 7. 71 (s, 1H), 7. 88 (d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 268 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 3 5

3-エトキシカルボニルメチル-7-メトキシベンゾフラン-4-カルボン酸  
(化合物II a i)

参考例10で得られた化合物II j (4. 9g)を用い、参考例24と同様の方法により、化合物II a i (4. 4g, 85%)を白色結晶として得た。

融点 170~177°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1. 26 (t, J=7Hz, 3H), 3. 98 (s, 2H), 4. 08 (s, 3H), 4. 17 (q, J=7Hz, 2H), 6. 85 (d, J=9Hz, 1H), 7. 65 (s, 1H), 8. 06 (d, J=9Hz, 1H).

#### 参考例 3 6

4-ベンゾイル-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物II a j)

(工程A) 4-(1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (化合物II a j - a)

アルゴン雰囲気下、参考例1で得られた化合物II a (4. 6g)のTHF (25ml)溶液を-78°Cに冷却し、フェニルマグネシウムブロミドTHF溶液(1. 0M) (26ml)をゆっくりと滴下した後、0°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無



水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、化合物II a j - a (4.6g, 72.2%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$  ;  $\delta$ , ppm) 1.32(s, 3H), 1.34(s, 3H), 2.84(s, 2H), 3.71(s, 3H), 6.74-6.81(m, 2H), 7.28-7.30(m, 5H).

#### (工程B) 化合物II a j

工程Aで得られた化合物II a j - a (4.0g)を塩化メチレン(140ml)に溶解し、二酸化マンガン(4.0g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／ヘキサン＝1／2）で精製することにより、化合物II a j (2.0g, 67.4%)を無色結晶として得た。

融点 65～69℃

NMR(DMSO- $d_6$  ;  $\delta$ , ppm) 1.43(s, 6H), 3.34(s, 2H), 3.85(s, 3H), 6.94(d, J=8.25Hz, 1H), 7.04(d, J=8.25Hz, 1H), 7.39-7.69(m, 5H).

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) 1637, 1608, 1576, 1506, 1446.

MASS(m/z) 282( $M^+$ )

#### 参考例 3 7

(±) - 4 - ベンゾイル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物II a k)

(工程A) 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメチル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (化合物II a k - a)

アルゴン雰囲気下、参考例5で得られた化合物II e (7.0g)のTHF(70ml)溶液を-78℃に冷却し、フェニルマグネシウムブロミドTHF溶液(1.0M)(41ml)をゆっくりと滴下した後、0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、化合物II a j - a (7.8g, 79.4%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.18(d, J=6.93Hz, 3H), 3.25-3.40(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.13(dd, J=8.75Hz, 3.30Hz, 1H), 4.39(t, J=8.58Hz, 1H), 6.80(d, J=8.58Hz, 1H), 6.87(d, J=8.58Hz, 1H), 7.20-7.31(m, 5H).

#### (工程B) 化合物II a j

工程Aで得られた化合物II a j - a (5.0g)を塩化メチレン(240ml)に溶解し、二酸化マンガン(5.0g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／ヘキサン＝1／2）で精製することにより、化合物II a j (4.62g, 93.1%)を黄褐色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.10(d, J=6.93Hz, 3H), 3.79-3.86(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.24(dd, J=4.29Hz, 8.91Hz, 1H), 4.62(t, J=8.91Hz, 1H), 6.96(d, J=8.25Hz, 1H), 7.02(d, J=8.25Hz, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.64-7.71(m, 3H).

#### 参考例 3 8

4-ベンゾイル-7-メトキシ-2-(4-ピリジル)ベンゾフラン（化合物II a l）

参考例6で得られた化合物II a f (6.0g)を用い、参考例36と同様な方法により、化合物II a l (5.6g, 75%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDC $l_3$ ;  $\delta$ , ppm) 4.12(s, 3H), 6.83(d, J=8Hz, 1H), 7.4-7.6(m, 4H), 7.7-7.9(m, 5H), 8.69(d, J=5.5Hz, 2H).

#### 参考例 3 9

4-アセチル-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン（化合物II a m）

(工程A) 4-(1-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン（化合物II a m-a）

アルゴン雰囲気下、参考例 1 で得られた化合物 II a (21g) の THF (100ml) 溶液を -78℃ に冷却し、メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (1.0M) (122ml) をゆっくりと滴下した後、0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製することにより、化合物 II a m-a (24.4g, quant.) を淡黄色油状物として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> ; δ, ppm) 1.26 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.75 (s, 2H).

MASS (m/z) 282 (M<sup>+</sup>)

(工程 B) (化合物 II a m)

工程 A で得られた化合物 II a m-a (20.9g) を塩化メチレン (200ml) に溶解し、二酸化マンガン (31g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン = 1/2) で精製することにより、化合物 II a m (12.2g, 59.0%) を無色結晶として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> ; δ, ppm) 1.40 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H).

MASS (m/e) 220 (M<sup>+</sup>)

参考例 40

4-アセチル-7-メトキシスピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 II a n)

(工程 A) 4-(1-ヒドロキシエチル)-7-メトキシスピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 II a n-a)

アルゴン雰囲気下、参考例 3 で得られた化合物 II c (5.5g) の THF (20ml) 溶液を -78℃ に冷却し、メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (0.95M) (30ml) をゆっくり

と滴下した後、0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製することにより、化合物II a n - a (6.7g, quant.)を淡黄色油状物として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.25(d, J=6.6Hz, 3H), 1.71-1.86(m, 8H), 3.17(s, 2H), 3.71(s, 3H), 4.60-4.65(m, 1H), 4.96(d, J=4.0Hz, 1H), 6.74(s, 2H).

MASS(m/e) ( $M^+$ )

(工程B) (化合物II a n)

工程Aで得られた化合物II a n - a (6.5g)を塩化メチレン(260ml)に溶解し、ピリジニウムクロクロメート(6.8g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／9）で精製することにより、化合物II a n (2.98g, 52.8%)を無色結晶として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ , ppm) 1.71-1.99(m, 8H), 2.49(s, 3H), 3.44(s, 2H), 3.83(s, 3H), 6.93(d, J=8.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.6Hz, 1H).

参考例41

8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン-5-カルボン酸（化合物II a o）

(工程A) 3-(1, 1-ジメチル-2-プロピン-1-イルオキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステル（化合物II a o - a）

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(5.41g), 3-クロロ-3-メチル-1-ブチン(10ml)、炭酸セシウム(19.4g)およびDMF(54ml)の混合物を80℃で1時間攪拌した。さらに3-クロロ-3-メチル-1-ブチン(5ml)を加え、90℃で3時間攪拌した。放冷後、水を加え、エーテルで抽出した。1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、7／1）で精製することにより、化合物II a o - a (2.31g, 31%) を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.68(s, 6H), 2.54(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.79(dd, J=1, 8Hz, 1H), 8.09(d, J=1Hz, 1H).

(工程B) 8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン-5-カルボン酸メチルエステル (化合物II a o - b)

工程Aで得られた化合物II a o - a (2.30g) をジエチルアニリン(14ml)に溶解し、160℃で5時間攪拌した。放冷後、希塩酸を加え、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1、7／1）で精製することにより、化合物II a o - b (2.12g, 92%) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.48(s, 6H), 3.86(s, 3H), 3.90(s, 3H), 5.78(d, J=9Hz, 1H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.33(d, J=9Hz, 1H), 7.56(d, J=8Hz, 1H).

(工程C) (化合物II a o)

工程Bで得られた化合物II a o - b (0.38g) を用いて、参考例31と同様の方法により化合物II a o (0.34g, 96%) を白色固体として得た。

融点 159～166℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50(s, 6H), 3.92(s, 3H), 5.80(d, J=9Hz, 1H), 6.80(d, J=9Hz, 1H), 7.41(d, J=9Hz, 1H), 7.69(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 234(M<sup>+</sup>)

参考例42

8-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロベンゾピラン-5-カルボン酸 (化合物II a p)

(工程A) 8-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロベンゾピラン-5-カルボン酸メチルエステル (化合物II a p - a)

参考例 4 1 工程 B で得られた化合物 II a o - b (1.78g) および 10% パラジウム炭素 (0.36g) を用いて、参考例 3 0 工程 C と同様の方法により、化合物 II a p - a (1.31g, 73%) を白色固体として得た。

融点 67~70℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.40 (s, 6H), 1.70-1.87 (m, 2H), 3.03-3.20 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.57 (d, J=8Hz, 1H).

MASS (m/e) 250 (M<sup>+</sup>)

(工程 B) (化合物 II a p)

工程 A で得られた化合物 II a p - a (1.27g) を用いて、参考例 3 1 と同様の方法により化合物 II a p (1.3g, 96%) を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.40 (s, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.78 (d, J=9Hz, 1H), 7.73 (d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 236 (M<sup>+</sup>)

参考例 4 3

5-カルボキシー-8-メトキシースピロ [ベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 II a q)

(工程 A) 8-メトキシー-4-オキソースピロ [3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物 II a q - a)

2-ヒドロキシー-3-メトキシアセトフェノン (16g)、シクロペンタノン (33ml)、ピロリジン (15ml) およびトルエン (200ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。さらにシクロペンタノン (6ml) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、エーテルを加え、希塩酸および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去することにより、化合物 II a q - a (20g, 90%) を褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.54-2.00 (m, 6H), 2.02-2.26 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.90 (dd, J=9, 9Hz, 1H), 7.02 (d, J=9Hz, 1H), 7.48 (d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 232 (M<sup>+</sup>)

(工程B) 4-ヒドロキシ-8-メトキシスピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a q - b)

工程Aで得られた化合物II a q - a (39g)をメタノール(300ml)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(7.5g)を加え、室温にて1時間攪拌した。再度氷冷し、希塩酸を加え、溶媒留去し、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1, 2/1)で精製し、化合物II a q - b (29g, 74%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.46-2.18(m, 9H), 2.25(dd, J= 8, 12Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 4.78-4.92(m, 1H), 6.80(dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.88(dd, J=8, 9Hz, 1H), 7.07(dd, J=2, 8Hz, 1H).

MASS(m/e) 234(M<sup>+</sup>)

(工程C) 8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a q - c)

工程Bで得られた化合物II a q - b (11g)、トリエチルアミン(8.8ml)およびジクロロメタン(114ml)の混合物中に氷冷下、メタンスルホニルクロリド(4.9ml)を滴下した。室温にて30分攪拌した後、DBU(9.5ml)を加え、7時間加熱還流した。放冷後、水を加え、ヘキサンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することにより、化合物II a q - c (11g, 99%)を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-1.79(m, 4H), 1.82-2.08(m, 2H), 2.11-2.32(m, 2H), 3.84(s, 3H), 5.79(d, J=10Hz, 1H), 6.35(d, J=10Hz, 1H), 6.61(dd, J=4, 6Hz, 1H), 6.71-6.87(m, 2H).

(工程D) 8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]-5-カルボアルデヒド (化合物II a q - d)

工程Cで得られた化合物II a q - c (11g)、N-メチルホルムアニリド(24ml)

およびジクロロエタン(53ml)の混合物中に氷冷下、オキシ塩化リン(18ml)を滴下し、90℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8/1)で精製し、化合物II a q - d (7.8g, 65%)を油状の異性体混合物(1:3)として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-1.80(m, total 4H), 1.81-2.08(m, total 2H), 2.10-2.32(m, total 2H), 3.90 and 3.91(eachs, total 3H), 5.71(d, J=9Hz, 0.75H), 5.90(d, J=9Hz, 0.25H), 6.39(d, J=9Hz, 0.75H), 6.85(d, J=8Hz, 0.25H), 7.15(d, J=1Hz, 0.75H), 7.29(d, J=1Hz, 0.75H), 7.30(d, J=8Hz, 0.25H), 7.48(d, J=9Hz, 0.25H), 9.80(s, 0.75H), 10.0(s, 0.25H).

(工程E) 8-メトキシ-5-メトキシカルボニルスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a q - e)

工程Dで得られた化合物II a q - d (21g)を5%水酸化カリウムメタノール溶液(400ml)に溶解し、氷冷下、よう素(45g)を少しずつ加え、室温で6時間攪拌した。再度氷冷し、希塩酸を加え、pH=3に調整し、溶媒留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣を2度シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1、トルエン/エーテル=80/1)で精製することにより化合物II a q - e (5.5g, 23%)を淡黄色固体として得た。

融点 48~50℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.45-2.30(m, 8H), 3.85(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.82(d, J=5.82(d, J=9Hz, 1H), 6.76(d, J=8Hz, 1H), 7.37(d, J=9Hz, 1H), 7.53(d, J=8Hz, 1H).

MASS(m/e) 274(M<sup>+</sup>)

(工程F) 5-カルボキシ-8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a q)

工程Eで得られる化合物II a q - e (1.9g)を用い、参考例31と同様の方法に



より化合物II a q (1.7g, 95%)を白色固体として得た。

融点 177~189℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.52-2.32(m, 8H), 3.90(s, 3H), 5.88(d, J=9Hz, 1H),  
6.80(d, J=9Hz, 1H), 7.45(d, J=9Hz, 1H), 7.70(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 260(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 4 4

8-メトキシースピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]-5-カルボン酸メチルエステル(化合物II a r)

参考例 4 3 行程 E で得られる化合物(2.0g)を用い、参考例 4 2 行程 A と同様の方法により化合物II a r (2.0g, 100%)を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.47-2.08(m, 10H), 3.17(t, J=7Hz, 2H), 3.83(s, 3H),  
3.88(s, 3H), 6.70(d, J=9Hz, 1H), 7.56(d, J=9Hz, 1H).

#### 参考例 4 5

8-メトキシースピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロペンタン]-5-カルボン酸(化合物II a s)

参考例 4 4 で得られる化合物II a r (2.0g)を用いて、参考例 3 1 と同様の方法により化合物II a s (1.8g, 96%)を白色結晶として得た。

融点 182~189℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.50-2.10(m, 10H), 3.22(t, J=6Hz, 2H), 3.90(s, 3H),  
6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 1H).

MASS(m/e) 262(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 4 6

8-メトキシースピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]-5-カルボン酸メチルエステル(化合物II a t)

(工程 A) 8-メトキシ-4-オキソースピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン](化合物II a t-a)

2-ヒドロキシ-3-メトキシアセトフェノン(40g)、シクロヘキサノン(100ml)およびピロリジン(40ml)を用いて参考例43工程Aと同様の方法により、化合物a t - a (59g, 100%)を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.20-2.10(m, 10H), 2.74(s, 2H), 3.90(s, 3H), 6.90(dd, J=8, 8Hz, 1H), 7.05(dd, J=1, 8Hz, 1H), 7.46(d, J=1, 8Hz, 1H).

MASS(m/e) 246(M<sup>+</sup>)

(工程B) 4-ヒドロキシ-8-メトキシスピロ[3, 4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン] (化合物II a t - b)

工程Aで得られた化合物a t - a (59g)および水素化ホウ素ナトリウム(18g)を用いて参考例43工程Bと同様の方法により、化合物(51g, 80%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.20-2.05(m, 11H), 2.26(dd, J=6, 13Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 4.75-4.90(m, 1H), 6.80(dd, J=1, 8Hz, 1H), 6.88(dd, J=8, 8Hz, 1H), 7.03(dd, J=1, 8Hz, 1H).

MASS(m/e) 248(M<sup>+</sup>)

(工程C) 8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン] (化合物II a t - c)

工程Bで得られた化合物a t - b (50g)、トリエチルアミン(54ml)、メタンスルホニルクロリド(33ml)およびDBU(58ml)を用いて、参考例43工程Cと同様の方法により、化合物a t - c (46g, 100%)を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.20-2.08(m, 10H), 3.85(s, 3H), 5.70(d, J=9Hz, 1H), 6.33(d, J=9Hz, 1H), 6.57-6.85(m, 3H).

MASS(m/e) 230(M<sup>+</sup>)

(工程D) 8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]-5-カルボアルデヒド (化合物II a t - d)

工程Cで得られた化合物a t - c (46g)、N-メチルホルムアニリド(100ml)お

よびオキシ塩化リン(76ml)を用いて、参考例43工程Dと同様の方法により化合物 a t - d (36g, 69%)を油状の異性体混合物(1:3)として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.25-2.10(m, total 10H), 3.91 and 3.94(each s, total 3H), 5.80(d, J=9Hz, 0.75H), 5.90(d, J=9Hz, 0.25H), 6.39(d, J=9Hz, 0.75H), 6.90(d, J=8Hz, 0.25H), 7.16(d, J=1Hz, 0.75H), 7.28(d, J=1Hz, 0.75H), 7.32(d, J=8Hz, 0.25H), 7.45(d, J=9Hz, 0.25H), 9.80(s, 0.75H), 10.0(s, 0.25H).

(工程E) 8-メトキシスピロ[ベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]-5-カルボン酸メチルエステル(化合物II a t - e)

工程Dで得られた化合物 a t - d (36g)および、よう素(71g)を用いて、参考例43工程Eと同様の方法により化合物 a t - e (4.8g, 12%)を淡黄色固体として得た。

融点 70~75℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.20-2.03(m, 10H), 3.85(s, 3H), 3.90(s, 3H), 5.83(d, J=9Hz, 1H), 6.77(d, J=8Hz, 1H), 7.32(d, J=9Hz, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 1H).

MASS(m/e) 288(M<sup>+</sup>)

(工程F) 8-メトキシスピロ[3,4-ジヒドロベンゾピラン-2, 1'-シクロヘキサン]-5-カルボン酸メチルエステル(化合物II a t)

工程Eで得られる化合物 a t - e (2.1g)を用い、参考例42工程Aと同様の方法により化合物II a t (2.1g, 100%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.25-1.94(m, 12H), 3.10(t, 7Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.89(s, 3H), 6.73(d, J=9Hz, 1H), 7.55(d, J=9Hz, 1H).

#### 参考例47

4-メトキシスピロ[2,3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペントタン]-7-カルボアルデヒド(化合物II a u)

(工程A) 4-ブロモ-3-(2-オキシシクロペンチルオキシ)アニソール(化合物II a u - a)

2-ブロモ-5-メトキシフェノール (ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、1985年、1263ページ) (13.0g)を用い、参考例3工程Aと同様な方法により、化合物II a u - a (15.1g, 83%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.85-2.50 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.53-4.59 (m, 1H),

6.45 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.67 (d, J=3Hz, 1H), 7.39 (d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/z) 284 (M<sup>+</sup>)

(工程B) 2-ブロモ-4-(2-メチレンシクロペンチルオキシ)アニソール (化合物II a u - b)

工程Aで得られた化合物II a u - a (10.5g)を用い、参考例3工程Bと同様な方法により、化合物II a u - b (8.2g, 79%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.66-2.62 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.89-5.92 (m, 1H), 5.11-

5.12 (m, 1H), 5.22-5.23 (m, 1H), 6.40 (dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.57 (d, J=3Hz, 1H),

7.40 (d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 282 (M<sup>+</sup>)

(工程C) 6-ブロモ-2-[(2-シクロペンテン-1-イル)メチル]-3-メトキシフェノール (化合物II a u - c)

工程Bで得られた化合物II a u - b (8.2g)を用い、参考例3工程Cと同様な方法により、化合物II a u - c (7.6g, 93%)を茶褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ , ppm) 1.80-1.91 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.41 (d, J=9Hz, 1H), 7.27 (d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 282 (M<sup>+</sup>)

(工程D) 7-ブロモ-4-メトキシスピロ[2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a u - d)

工程Cで得られた化合物II a u - c (5.7g)を用い、参考例3工程Dと同様な方法により、化合物II a u - d (5.5g, 96%)を茶褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.65-2.20 (m, 8H), 3.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.28 (d, J=

9Hz, 1H), 7.18 (d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 282 (M<sup>+</sup>)

(工程E) 4-メトキシースピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] -7-カルボアルデヒド (化合物II a u)

工程Dで得られた化合物II a u-d (5.5g)を用い、参考例3工程Eと同様な方法により、化合物II a u (4.3g, 95%)を無色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.70-2.19 (m, 8H), 3.09 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.47 (d, J=9Hz, 1H), 7.63 (d, J=9Hz, 1H), 10.08 (s, 1H).

MASS (m/e) 232 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 48

4-メトキシースピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] -7-カルボン酸 (化合物II a v)

参考例47の工程Dで得られた化合物(6.9g)から、DMFのかわりにドライアイスを用いて、参考例47工程Eと同様な方法により、化合物II a v (3.5g, 58%)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.68-2.23 (m, 8H), 3.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.55 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (d, J=9Hz, 1H), 9.63 (brs, 1H).

MASS (m/e) 248 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 49

4-メトキシースピロ [2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2, 1'-シクロペンタン] -7-カルボン酸メチルエステル (化合物II a w)

参考例48で得られた化合物II a v (1.0g)を用い、参考例15と同様な方法により、化合物(0.86g, 81%)を無色結晶化して得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.70-2.22 (m, 8H), 3.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.42 (d, J=9Hz, 1H), 7.75 (d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 262 (M<sup>+</sup>)

## 参考例 5 0

7-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン]-4-カルボアルデヒド (化合物II a x)

(工程A) 7-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] (化合物II a x-a)

3-メトキシカテコール(22.6g)、シクロペンタノン(27.1g)、オルソ蟻酸メチル(34.2g)、トシル酸一水和物(0.2g)およびベンゼン(300ml)の混合物を24時間加熱環流した。放冷後、希水酸化ナトリウム溶液を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物II a x-a (30g, 90%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.79-1.89(m, 4H), 2.06-2.21(m, 4H), 3.89(s, 3H), 6.44-6.50(m, 2H), 6.74(t, J=8Hz, 1H).

MASS (m/e) 206(M<sup>+</sup>)

(工程B) (化合物II a x)

工程Aで得られた化合物II a x-a (17.0g)をジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、オキシ塩化リン(23.1ml)を加え、60℃で6時間加熱した。放冷後、反応液を氷に注ぎ、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)にて精製し、化合物II a x (2.1g, 11%)を無色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.83-1.91(m, 4H), 2.14-2.24(m, 4H), 3.97(s, 3H), 6.58(d, J=9Hz, 1H), 7.27(d, J=9Hz, 1H), 9.99(s, 1H).

MASS (m/e) 234(M<sup>+</sup>)

## 参考例 5 1

7-メトキシスピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸メチルエステル (化合物II a y)

参考例 50 で得られた化合物 II a y (3.7g) を用い、参考例 14 工程 C と同様な方法により、化合物 II a y (2.7g, 64%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.84-1.90(m, 4H), 2.11-2.25(m, 4H), 3.88(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.52(d, J=9Hz, 1H), 7.40(d, J=9Hz, 1H).

MASS(m/e) 264(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 52

7-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]-4-カルボン酸 (化合物 II a z)

参考例 51 で得られた化合物 II a y (1.70g) を用い、参考例 31 と同様な方法により、化合物 II a z (1.54g, 96%) を無色結晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.83-1.91(m, 4H), 2.14-2.24(m, 4H), 3.97(s, 3H), 6.58(d, J=9Hz, 1H), 7.27(d, J=9Hz, 1H), 9.63(brs, 1H).

MASS(m/e) 250(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 53

7-ベンゾイル-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物 II b a)

(工程 A) 7-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)メチル-4-メトキシスピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] (化合物 II b a-a)

参考例 50 で得られた化合物 II a x (4.4g) を用い、参考例 36 工程 A と同様な方法により、化合物 II b a-a (5.6g, 95%) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.77-1.87(m, 4H), 2.03-2.18(m, 4H), 2.48(d, J=4Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 5.92(d, J=4Hz, 1H), 6.43(d, J=9Hz, 1H), 7.15(d, J=9Hz, 1H), 7.22-7.43(m, 5H).

MASS(m/e) 312(M<sup>+</sup>)

(工程 B) (化合物 II b a)

工程Aで得られた化合物II b a - a (5.6g)を用い、参考例36工程Bと同様な方法により、化合物II b a (4.9g, 88%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.72-1.83(m, 4H), 2.04-2.18(m, 4H), 3.94(s, 3H), 6.56(d, J=9Hz, 1H), 6.68(d, J=9Hz, 1H), 7.40-7.57(m, 3H), 7.77-7.81(m, 2H).

MASS(m/e) 310(M<sup>+</sup>)

#### 製剤例1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物68	50mg
乳糖	60mg
馬鈴薯でんぷん	50mg
ポリビニルアルコール	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
タール色素	微量

#### 製剤例2 錠剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

化合物68	50mg
乳糖	250mg

#### 製剤例3 経鼻吸入製剤

常法により、次の組成からなる経鼻吸入製剤を作成する。

化合物68	1mg
ラクトース	20mg

#### 製剤例4 経眼投与製剤

常法により、次の組成からなる経眼投与製剤を作成する。

化合物68	10mg
塩化ナトリウム	20mg
メチルパラベン	0.1mg



プロピルパラベン	0.1mg
注射用水	適量 (全量 1.0ml)

#### 製剤例 5 経皮吸収製剤

常法により、次の組成からなる経皮吸収製剤を作成する。

化合物 6 8	10g
サラシミツロウ	80g
ステアリルアルコール	30g
コレステロール	30g
白色ワセリン	適量 (全量 1000g)

#### 製剤例 6 坐剤

常法により、次の組成からなる坐剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
ウィテップゾールW-15	1.79g

#### 製剤例 7 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
注射用水	適量 (全量 1.0ml)

#### 製剤例 8 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
ショ糖	300mg
メチルパラベン	0.5mg
安息香酸ナトリウム	0.5mg
レモン香料	適量
着色料	適量
精製水	適量 (全量 1.0ml)

## 製剤例 9 鼻噴霧剤

常法により、次の組成からなる鼻噴霧剤を作成する。

化合物 6 8	10mg	
塩化ナトリウム	8mg	
塩化ベンザルコニウム	0. 1mg	
カーボポール	10mg	
精製水	適量	(全量 1. 0ml)

## 製剤例10 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
乳糖	140mg
トウモロコシデンプン	45mg
クロスカルメロースナトリウム	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース L	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

## 製剤例11 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
乳糖	185mg
クロスカルメロースナトリウム	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース L	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

## 製剤例12 ドライシロップ剤

常法により、次の組成からなるドライシロップ剤を作成する。

化合物 6 8	10mg
白糖	0. 7g

D-マンニトール	0.28g
プルラン	20mg

### 製剤例13 顆粒剤

常法により、次の組成からなる顆粒剤を作成する。

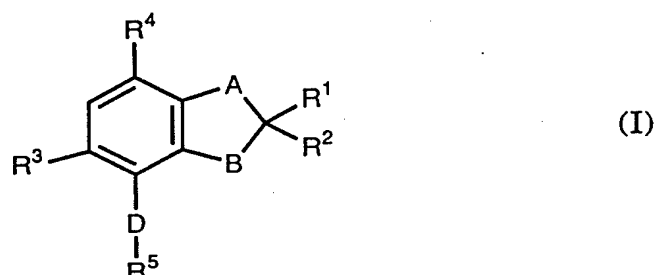
化合物 6 8	10mg
乳糖	0.8g
トウモロコシデンプン	0.17g
ヒドロキシプロピルセルロースL	30mg

### 産業上の利用可能性

本発明により、PDE IV阻害作用を有し、喘息、アレルギー、リウマチ、乾癬、心筋梗塞、鬱病、健忘症、多発性硬化症、クローン病、全身性エリテマトーデス、糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用な含酸素複素環化合物を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

## (1) 式 (I)



{式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは  $-(CH_2)_n-E^1-CO-G^1$  [式中、 $E^1$  は、結合、OまたはNHを表わし、 $G^1$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、 $OR^6$  (式中、 $R^6$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす) または、 $NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、同一または異なって、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたはヘテロアリールアルキルを表わすか、 $R^7$  と  $R^8$  が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす) を表わし、 $n$  は、 $0 \sim 4$  の整数を表わす] を表わすか、 $R^1$  と  $R^2$  が、隣接する炭素原子と一緒になって飽和炭素環を表わすか、 $R^2$  と後述の  $R^{11}$  あるいは  $R^{13}$  が一緒になって単結合を表わす。 $R^3$  は、水素、フェニルまたはハロゲンを表わし、 $R^4$  は、ヒド

ロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わし、Aは $-C(R^9)$   
 $(R^{10})-$  [式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは  
 非置換の低級アルキル、シクロアルキルまたはポリシクロアルキルを表わす]  
 またはOを表わす。Bは、O、 $NR^{11}$  [式中、 $R^{11}$  は、水素、低級アルキル、シ  
 クロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換  
 もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル  
 または $-(CH_2)_m-E^2-CO-G^2$  (式中、 $E^2$ 、 $G^2$  および  $m$  は前記  $E^1$ 、  
 $G^1$  および  $n$  と同意義を表わす) を表わすか、 $R^{11}$  と  $R^2$  が、一緒になって単結  
 合を表わす]、 $-C(R^{12})(R^{13})-$  [式中、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、同一または  
 異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシ  
 クロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリ  
 ール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは  
 $-(CH_2)_p-E^3-CO-G^3$  (式中、 $E^3$ 、 $G^3$  および  $p$  は前記  $E^1$ 、 $G^1$  お  
 よび  $n$  と同意義を表わす) を表わすか、 $R^{13}$  と  $R^2$  が一緒になって単結合を表わ  
 すか、 $R^{13}$  と  $R^2$  がそれぞれの隣接する2つの炭素原子と一緒にになって飽和炭素  
 環を表わす]、 $-C(R^{14})(R^{15})-C(R^{16})(R^{17})-$  [式中、 $R^{14}$  およ  
 び  $R^{15}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シ  
 クロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置  
 換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{14}$  と  $R^{15}$  が一緒になってOを表わし、 $R^{16}$  お  
 よび  $R^{17}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、  
 シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非  
 置換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{17}$  と  $R^{15}$  が一緒になって単結合を表わすか、  
 $R^{17}$  と  $R^{15}$  がそれぞれの隣接する2つの炭素原子と一緒にになって飽和炭素環を表  
 わす] を表わす。Dは、① $-C(R^{18})(R^{19})-X-$  [式中、 $R^{18}$  は、水素、  
 置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低  
 級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは

は非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシを表わし、 $R^{19}$ は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わすか、 $R^{18}$ と $R^{19}$ が一緒になってO、Sまたは $NR^{20}$  ( $R^{20}$ は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは低級アルカノイルオキシを表わす)を表わし、Xは、 $-C(R^{21})(R^{22})-$  (式中、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わす) またはSを表わすか、 $R^1$  および $R^2$  が、前述の定義中、ともに置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルケニルを表わす場合以外に $NR^{23}$  (式中、 $R^{23}$ は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす)を表わす]、② $-C(R^{19a})=Y-$  [式中、 $R^{19a}$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わし、Yは $-C(R^{24})-Z-$  (式中、 $R^{24}$ は、水素、置換

もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、低級アルカノイル、シクロアルカノイル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わすか、 $R^{19a}$  と一緒になって単結合を表わし、 $Z$ はCONH、CONHCH<sub>2</sub> または結合を表わす) またはNを表わす]、または③結合を表わす。 $R^5$  は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、シクロアルキル、ピリジン-N-オキシド、シアノまたは低級アルコキシカルボニルを表わす} で表される含酸素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01327

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D307/80, 307/94, 405/06, 405/10, 405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D307/80, 307/94, 405/06, 405/10, 405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-503829, A (Tircel Sciencis Inc.), April 28, 1994 (28. 04. 94), Full descriptions & EP, 561989, A1 & WO, 92/10096, A1 & AU, 9191274, A & US, 5366986, A & US, 5506247, A	1
X	JP, 1-110684, A (Eli Lilly and Co.), April 27, 1989 (27. 04. 89), Full descriptions & EP, 307172, A2 & AU, 8821916, A & DK, 8804944, A & PT, 88438, A & CN, 1031841, A & ZA, 8806585, A & IL, 87674, A & AU, 9169953, A & SU, 1777602, A3	1
X	JP, 1-207267, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), August 21, 1989 (21. 08. 89), Full descriptions & EP, 285267, A2 & AU, 8812751, A & NO, 8800992, A & FI, 8800990, A	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 5, 1996 (05. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

August 13, 1996 (13. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01327

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 62-234083, A (Adolya Laboratories, Inc.), October 14, 1987 (14. 10. 87), Full descriptions & EP, 234872, A & US, 4888353, A & US, 5175173, A & CS, 9104197, A2	1
X	JP, 60-169473, A (Adolya Laboratories, Inc.), September 2, 1985 (02. 09. 85), Full descriptions & EP, 147044, A2 & CS, 9104197, A2	1
X	FR, 2507604, A2 (Delalande S. A.), December 17, 1982 (17. 12. 82), Full descriptions (Family: none)	1
P,X	WO, 96/03399, A ((BYKG) BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB), February 8, 1996 (08. 02. 96), Full descriptions & AU, 9531153, A	1
X	Phytochemistry, 26(6), (1987), p. 1817-20, Banerjee, Sunil K. et al., "Sesebrinic acid, a cinnamic acid derivative from Seseli sibiricum"	1
X	Sci. Sin., Ser. B (Engl. Ed.), 26(12), p. 1291- 1303, Xie, Jingxi et al., "Studies on antihepatitic drugs - total synthesis of (.+-.)-schizandrin C and its analogs"	1
X	J. Chem. Res., Synop., (6), (1982), p. 159, Bishop, David et al., "3-Aminoalkylidene-3H- indoles. Part 3. Reaction of 3-(1- methylpyrrolidin-2-ylidene)-3H-indole with diethyl malonate"	1
X	Z. Naturforsch., C: Biosci., 33C(7-8), (1978), p. 465-71, Dallacker, Franz et al., "Derivatives of 1,3-benzodioxoles. 43. 1,3- benzodioxolecarboxylic acids"	1
X	Aust. J. Chem., 30(8), (1977), p. 1827-35, Berry, Robert C et al., "Extractives of Australian timbers. XVII. The isolation, structure and synthesis of koparin (7,2',3'- tirhydroxy-4'-methoxyisoflavone)"	1
X	Phytochemistry, 16(8), (1977), p. 1257-60, Guiotto, A et al., "Coumarins from unripe fruits of Poncirus trifoliata"	1
X	Ann. Chim. (Rome), 59(5), (1969), p. 428-33, Venturella, Pietro et al., "Structure of trans-meranzinic acid (trans-auraptenic acid)"	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01327

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. Ber., 102(8), (1969), p. 2663-76, Dallacker, Franz, "Derivatives of methylene- dioxybenzene. XXVII. Synthesis of allyldimethoxy(methylenedioxy)benzenes	1
X	Bull. Chem. Soc. Jap., 41(5), (1968), p. 1201-8, Kawase, Yoshiyuki, et al., "Synthesis of 4-hydroxyfuro(2',3':7,8)coumarins and 5H- benzofuro(3,2-c)furo(2,3h)(1)benzopyran-5-one	1
X	J. Chem. Soc., C. Org., (8), (1966), p. 749-53, S. F. Dyke et al., "Synthesis of iso-flavones. IV. Munetone.	1
X	Agr. Biol. Chem., 25, (1961), p. 673-7, Masateru, Miyano et al., "Synthesis and configurational analysis of rotenoids. XIX. The total synthesis of natural rotenone"	1
X	Phytochemistry, 4(2), (1965), p. 317-26, T. R. Seshadri et al., "Polyphenoles of the stem bark of Psidium guava - a new allagic acid glycoside (amiritoside)"	1
X	Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(5), (1995), p. 501-6, Kaufman, Teodoro S. et al., "The design, synthesis and evaluation of A,C,D-ring analogs of the fungal metabolite K-76 as complement inhibitors: A potential probe for the absolute stereochemistry at position 2"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 40(8), (1992), p. 2099-2101, Wada, Hiroshi et al., "Chemical and chemotaxonomical studies of ferns. LXXXI. Characteristic lignans of blechnaceous ferns"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 37(2), (1989), p. 340-4, Tanaka, Takashi et al., "Tannins and related compounds. Part LXXIII. Magnesium and ammonium- potassium lithospermates B, the active principles having a uremia-preventives effect from Salvia miltiorrhiza"	1
X	J. Nat. Prod., 51(1), (1988), p. 145-9, Ai, Chunbo et al., "Stereostructure of salvianolic acid C from Salvia miltiorrhiza"	1
X	Tetrahedron Lett., 27(25), (1986), p. 2833-6, Parker, Kathryn A. et al., "Aryl radical- initiated cyclization: effect of aryl substituents on ring-size"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 34(5), (1986), p. 2024-36, Akashi, Toshihiro et al., "Syntheses of ring- hydroxylated nipradilols and their denitro	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01327

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	derivatives"	
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,(7), (1982), p. 1467-75, Crombie, Leslie et al., "Dihydrostilbenes of Cannabis. Synthesis of canniprene"	1
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,(7), (1982), p. 1455-66, Crombie, Leslie et al., "Natural products of Thailand high. delta, 1-THC-strain Cannabis. The bibenzyl-spiran-dihydrophenanthrene group: rerations with cannabinoids and canniflavones"	1
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,(12), (1981), p. 3205-13, Lee, Hiok-Huang, "Synthesis of the mangostins"	1
X	Tetrahedron Lett., (7), (1979), p. 661-4, Crombie, Leslie et al., "Isolation of cannabispiradienone and cannabidihydrophenanthrene. Biosynthetic relationships between the spirans and dihydrostilbenes of Thailand Cannabis"	1
X	Tetrahedron Lett., (47), (1978), p. 4711-14, Crombie, Leslie et al., "Dihydrostilbenes of Thailand cannabis"	1
X	Tetrahedron Lett., (32), (1975), p. 2795-8, Cannon, J. R. et al., "Structures of nine quinones isolated from two Conospermum species"	1
X	J. Org. Chem., 60(1), (1995), p. 84-8, Crich, David et al., "Inhibition of Rearrangements in Stannane-Mediated Radical Reduction Reactions by Catalytic Quantities of Diphenyl Deslenide. An Example of Polarity Reversal Catalysis"	1

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C 07 D 3 0 7 / 8 0, 3 0 7 / 9 4, 4 0 5 / 0 6, 4 0 5 / 1 0, 4 0 5 / 1 2

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C 07 D 3 0 7 / 8 0, 3 0 7 / 9 4, 4 0 5 / 0 6, 4 0 5 / 1 0, 4 0 5 / 1 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6-503829, A (ティーセル サイエンス, インコーポレーテッド), 28. 4月. 1994 (28. 04. 94), 全文&EP, 561989, A1&WO, 92/10096, A1&AU, 9191274, A&US, 5366986, A&US, 5506247, A	1
X	J P, 1-110684, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー), 27. 4月. 1989 (27. 04. 89), 全文&EP, 307172, A2&AU, 8821916, A&DK, 8804944, A&PT, 88438, A&CN, 1031841, A&ZA, 8806585, A&IL, 87674, A&AU, 9169953, A&SU, 1777602, A3	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 05. 08. 96

国際調査報告の発送日

13.08.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 1-207267, A (山之内製薬株式会社), 21. 8月. 1989 (21. 08. 89), 全文&EP, 285267, A2 & AU, 8812751, A&NO, 8800992, A&FI, 8800990, A	1
X	J P, 62-234083, A (アドリヤ・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド), 14. 10月. 1987 (14. 10. 87), 全文&EP, 234872, A &US, 4888353, A&US, 5175173, A & CS, 9104197, A2	1
X	J P, 60-169473, A (アドリヤ・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド), 2. 9月. 1985 (02. 09. 85), 全文&EP, 147044, A2 & CS, 9104197, A2	1
X	FR, 2507604, A2 (Delalande S. A.), 17. 12月. 1982 (17. 12. 82), 全文 (ファミリーなし)	1
P, X	WO, 96/03399, A ((BYKG) BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB), 8. 2月. 1996 (08. 02. 96), 全文&AU, 9531153, A	1
X	Phytochemistry, 26(6), (1987), p. 1817-20, Banerjee, Sunil K. et al., "Sesebrenic acid, a cinnamic acid derivative from Seseli sibiricum"	1
X	Sci. Sin., Ser. B(Engl. Ed.), 26(12), p. 1291-1303, Xie, Jingxi et al., "Studies on antihepatitic drugs - total synthesis of (+-)-schizandrin C and its analogs"	1
X	J. Chem. Res., Synop., (6), (1982), p. 159, Bishop, David et al., "3-Aminoalkylidene-3H-indoles. Part 3. Reaction of 3-(1-methylpyrrolidin-2-ylidene)-3H-indole with diethyl malonate"	1
X	Z. Naturforsch., C: Biosci., 33C(7-8), (1978), p. 465-71, Dallacker, Franz et al., "Derivatives of 1,3-benzodioxoles. 43. 1,3-benzodioxolecarboxylic acids"	1
X	Aust. J. Chem., 30(8), (1977), p. 1827-35, Berry, Robert C et al., "Extractives of Australian timbers. XVII. The isolation, structure and synthesis of koparin (7,2',3'-trihydroxy-4'-methoxyisoflavone)"	1
X	Phytochemistry, 16(8), (1977), p. 1257-60, Guiotto, A et al., "Coumarins from unripe fruits of Poncirus trifoliata"	1
X	Ann. Chim. (Rome), 59(5), (1969), p. 428-33, Venturella, Pietro et al., "Structure of trans-meranzinic acid [trans-auraptenic acid]"	1
X	Chem. Ber., 102(8), (1969), p. 2663-76, Dallacker, Franz, "Derivatives of methylenedioxybenzene. XXVII. Synthesis of allyldimethoxy(methylenedioxy) benzenes"	1
X	Bull. Chem. Soc. Jap., 41(5), (1968), p. 1201-8, Kawase, Yoshiyuki et al., "Synthesis of 4-hydroxyfuro[2',3':7,8]coumarins and 5H-benzofuro[3,2-c]furo[2,3h][1]benzopyran-5-one"	1
X	J. Chem. Soc., C, Org., (8), (1966), p. 749-53, S. F. Dyke et al., "Synthesis of iso-flavones. IV. Munetone."	1

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Agr. Biol. Chem., 25, (1961), p. 673-7, Masateru, Miyano et al., "Synthesis and configurational analysis of rotenoids. XIX. The total synthesis of natural rotenone"	1
X	Phytochemistry, 4(2), (1965), p. 317-26, T. R. Seshadri et al., "Polyphenoles of the stem bark of Psidium guava - a new allagic acid glycoside(amiritoside)"	1
X	Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(5), (1995), p. 501-6, Kaufman, Teodoro S. et al., "The design, synthesis and evaluation of A,C,D-ring analogs of the fungal metabolite K-76 as complement inhibitors: A potential probe for the absolute stereochemistry at position 2"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 40(8), (1992), p. 2099-2101, Wada, Hiroshi et al., "Chemical and chemotaxonomical studies of ferns. LXXXI. Characteristic lignans of blechnaceous ferns"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 37(2), (1989), p. 340-4, Tanaka, Takashi et al., "Tannis and related compounds. Part LXXIII. Magnesium and ammonium-potassium lithospermates B, the active principles having a uremia-preventives effect from Salvia miltiorrhiza"	1
X	J. Nat. Prod., 51(1), (1988), p. 145-9, Ai, Chunbo et al., "Stereostructure of salvianolic acid C from Salvia miltiorrhiza"	1
X	Tetrahedron Lett., 27(25), (1986), p. 2833-6, Parker, Kathlyn A. et al., "Aryl radical-initiated cyclization: effect of aryl substituents on ring-size"	1
X	Chem. Pharm. Bull., 34(5), (1986), p. 2024-36, Akashi, Toshihiro et al., "Syntheses of ring-hydroxylated nipradilols and their denitro derivatives"	1
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (7), (1982), p. 1467-75, Crombie, Leslie et al., "Dihydrostilbenes of Cannabis. Synthesis of canniprene"	1
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (7), (1982), p. 1455-66, Crombie, Leslie et al., "Natural products of Thailand high .delta. 1-THC-strain Cannabis. The bibenzyl-spiran-dihydrophenanthrene group: relations with cannabinoids and canniflavones"	1
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (12), (1981), p. 3205-13, Lee, Hiok-Huang, "Synthesis of the mangostins"	1
X	Tetrahedron Lett., (7), (1979), p. 661-4, Crombie, Leslie et al., "Isolation of cannabispiradienone and cannabidihydrophenanthrene. Biosynthetic relationships between the spirans and dihydrostilbenes of Thailand Cannabis"	1
X	Tetrahedron Lett., (47), (1978), p. 4711-14, Crombie, Leslie et al., "Dihydrostilbenes of Thailand cannabis"	1
X	Tetrahedron Lett., (32), (1975), p. 2795-8, Cannon, J. R. et al., "Structures of nine quinones isolated from two Conospermum species"	1
X	J. Org. Chem., 60(1), (1995), p. 84-8, Crich, David et al., "Inhibition of Rearrangements in Stannane-Mediated Radical Reduction Reactions by Catalytic Quantities of Diphenyl Diselenide. An Example of Polarity Reversal Catalysis"	1